

Entwicklung eines Schichtsegmentierungsalgorithmus zur automatischen  
Analyse von individuellen Netzhautschichten in optischen  
Kohärenztomographie-B-Scans

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanbiologie des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ehnes, Alexander  
aus Nowosibirsk

Gießen 2013

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Uniklinikum Gießen & Marburg GmbH

Standort: Gießen

Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Birgit Lorenz

Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Univ. Prof. Dr. med. Birgit Lorenz

Gutachter: Univ. Prof. Dr. med. Monika Wimmer

Tag der Disputation: 04.06.2014

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Die Netzhaut .....	2
1.1.1	Zentrale und periphere Netzhaut .....	4
1.1.2	Müllerzellen .....	6
1.1.3	Fovea .....	6
1.1.4	Makula.....	7
1.1.5	Netzhauterkrankungen .....	7
1.2	Optische Kohärenztomographie als bildgebendes Verfahren .....	10
1.2.1	Entwicklung der optischen Kohärenztomographie .....	11
1.2.2	Messprinzip der optischen Kohärenztomographie .....	12
1.2.3	Visualisierung der Messergebnisse durch A-, B-, C-Scans .....	14
1.2.4	Bildqualität .....	16
1.2.5	Mögliche Fehlerquellen, die sich auf die Bildgebung auswirken .....	18
1.2.6	Befundung .....	19
1.2.7	Segmentierung und Tools.....	23
1.2.8	Intraretinale Schichtsegmentierung.....	23
1.3	Probleme der Informationsgewinnung .....	25
1.4	Ziele der Arbeit.....	27
2	Material und Methoden .....	29
2.1	Material.....	29
2.1.1	Soft- und Hardwaretools .....	29
2.1.2	OCT-Geräte .....	30
2.1.3	Probanden-Daten .....	31
2.1.4	Patienten-Daten .....	33
2.2	Methoden .....	34
2.2.1	Graphentheoretischer Ansatz zur B-Scan-Segmentierung .....	34

2.2.2	Statistische Methoden .....	42
2.2.3	ThicknessMapping .....	43
2.2.4	ETDRS-Grid-Analyse .....	43
3	Ergebnisse .....	45
3.1	Schichtsegmentierung.....	45
3.2	Validierung der Genauigkeit der automatischen Schichtsegmentierung.....	51
3.2.1	Genauigkeit im Hinblick auf die Konturposition .....	51
3.2.2	Genauigkeit im Hinblick auf die Schichtdickenmessung .....	53
3.2.3	Reproduzierbarkeit .....	55
3.3	Geräteübergreifende Untersuchung der gesunden Netzhaut .....	56
3.3.1	Untersuchung der gesamten Netzhautdicke .....	58
3.3.2	Untersuchung der Netzhautschichten.....	59
3.4	Zentripetale Netzhautdegeneration (RP) .....	62
3.4.1	Modifikation des Basisalgorithmus.....	63
3.4.2	ETDRS-Grid-bezogene Auswertung.....	64
3.4.3	Validierung.....	67
3.5	Zentrifugale Netzhautdegeneration (STGD) .....	72
3.5.1	Modifikation des Basisalgorithmus.....	72
3.5.2	ETDRS-Grid-bezogene Auswertung.....	74
3.5.3	Validierung.....	77
4	Diskussion .....	83
4.1	Genauigkeit der Schichtsegmentierung .....	85
4.1.1	Validierung der Genauigkeit anhand der Konturposition .....	86
4.1.2	Validierung der Genauigkeit in Bezug auf die Schichtdickenmessung .....	86
4.1.3	Reproduzierbarkeit .....	87
4.1.4	Limitierung der Schichtsegmentierung .....	88
4.2	Geräteübergreifende Untersuchung der gesunden Netzhaut .....	88

4.2.1	Geräteübergreifender Vergleich der Netzhautdicke.....	91
4.2.2	Geräteübergreifender Vergleich der Netzhautschichten .....	92
4.2.3	Limitierung der Geräteunabhängigkeit .....	94
4.3	Zentripetale Netzhautdegeneration (RP) .....	95
4.4	Zentrifugale Netzhautdegeneration (STGD) .....	97
5	Zusammenfassung.....	101
6	Summary .....	102
7	Abkürzungsverzeichnis .....	103
8	Abbildungsverzeichnis .....	105
9	Tabellenverzeichnis.....	108
10	Literaturverzeichnis.....	110
11	Anhang .....	124
11.1	Einleitung .....	124
11.1.1	Publizierte Arbeiten im Bereich OCT-Analyse .....	124
11.2	Ergebnisse .....	129
11.2.1	Validierung der Genauigkeit der Schichtsegmentierung .....	129
11.2.2	Geräteübergreifende Untersuchung der gesunden Netzhaut .....	131
11.2.3	Validierung der Genauigkeit des RP-Algorithmus .....	134
11.2.4	Validierung der Genauigkeit des STGD-Algorithmus.....	134
12	Publikationsverzeichnis.....	135
12.1	Öffentliche Vorträge .....	135
12.2	Poster Sessions.....	136
12.3	Publikationen .....	138
13	Ehrenwörtliche Erklärung .....	139
14	Danksagung.....	140

# **1 Einleitung**

Die Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT) als bildgebendes Verfahren vor 20 Jahren eröffnete der klinischen Ophthalmologie neue Möglichkeiten in der Diagnose von Netzhauterkrankungen. Die rasante Entwicklung der OCT im Hinblick auf die Bildqualität bietet zunehmend mehr Möglichkeiten der automatischen Segmentierung von Netzhautstrukturen. Die hohen Datenmengen, die weite Verbreitung und die Vielfalt an OCT-Geräten lassen die Notwendigkeit eines einheitlichen Verfahrens zur automatisierten Segmentierung und Analyse von Netzhautstrukturen erkennen. Gängige gerätespezifische Software ist in der Lage, die gesamte Netzhaut automatisch zu segmentieren und daraus die Netzhautdicke zu vermessen. Dies stellt eine Limitierung für den Einsatz in Multi-Center-Studien dar, da verschiedene Autoren gezeigt haben, dass die Messwerte nicht identisch sind (Wang et al., 2012; Ho et al., 2009; Chopovska et al., 2010; Sull et al., 2010; Leung et al., 2008; Knight et al., 2009; Buchser et al., 2012; Grover et al., 2010; Mylonas et al., 2009; Han et al., 2009; Foroogbain et al., 2008; Wolf-Schnurrbusch et al., 2009; Giani et al., 2012; Kim et al., 2010). Ein einheitliches Verfahren zur automatischen Analyse individueller Netzhautschichten in OCT-Aufnahmen könnte ein wichtiges Werkzeug zur Früherkennung von Strukturveränderungen bei degenerativen Erkrankungen wie Retinitis Pigmentosa oder Morbus Stargardt sein, da erst im fortgeschrittenen Stadium der Degeneration die Netzhautdicke signifikant verringert ist (siehe Abschnitt Netzhauterkrankungen). Darüber erscheint ein einheitliches automatisiertes Analyseverfahren wesentliche Voraussetzung für die Einführung von Reading Centern und die Durchführung von Multicenter-Studien.

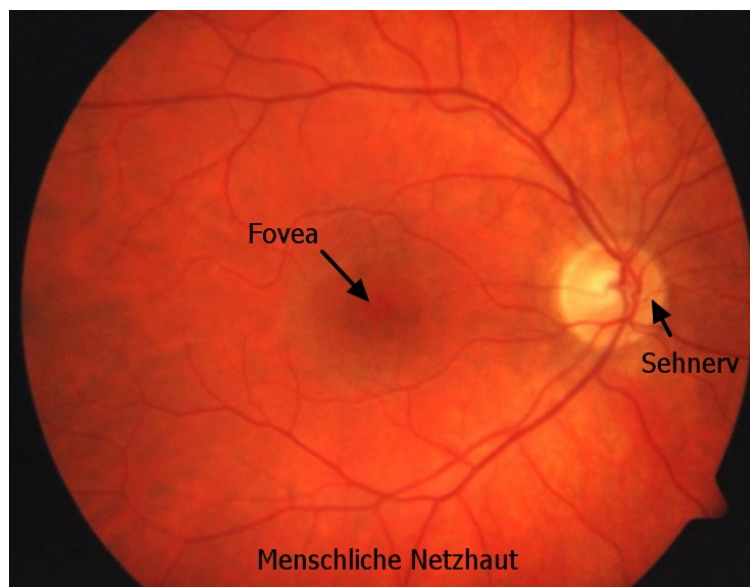
Das Ziel der Arbeit war die Entwicklung eines Schichtsegmentierungsalgorithmus zur automatisierten Analyse individueller Netzhautschichten in optischen Kohärenztomographie-B-Scans von gesunden Probanden und bei verschiedenen Formen degenerativer Netzhauterkrankungen.

In dieser Arbeit werden zunächst die Anatomie der Netzhaut, die OCT und der Stand der Forschung beschrieben. Anschließend werden die verwendeten Werkzeuge und Daten gezeigt. Abschließend folgen Vorstellung und Diskussion der Ergebnisse.

## 1.1 Die Netzhaut

Das Auge ist das wertvollste Sinnesorgan des Menschen, es lässt sich mit einem Fotoapparat vergleichen. Die brechenden Medien Hornhaut und Linse entsprechen dem Linsensystem der Kamera. Die Regenbogenhaut regelt, wie die Blende, den Lichteinfall und die Tiefenschärfe, die Netzhaut entspricht dem Film. Die Linse dient zusätzlich zur Entfernungseinstellung. Die nachfolgenden Grundlagen zur Anatomie der Netzhaut wurden zusammengefasst aus Kolb et al., 2011.

Die Netzhaut des Auges kann als ein vorstehender Teil des menschlichen Gehirns verstanden werden, die am Augenhintergrund (Fundus) lokalisiert ist (Abb. 1). Sie ist ein rezeptives Organ, das die Lichtreize durch photochemische Prozesse in Aktionspotentiale umwandelt, die anschließend mithilfe von Axonen der Ganglienzellen über den Sehnerv an die Sehrinde weitergeleitet werden und dort den wesentlichen Teil der visuellen Wahrnehmung ausmachen (nähere Informationen zur Anatomie unter (Kolb et al., 2011)).



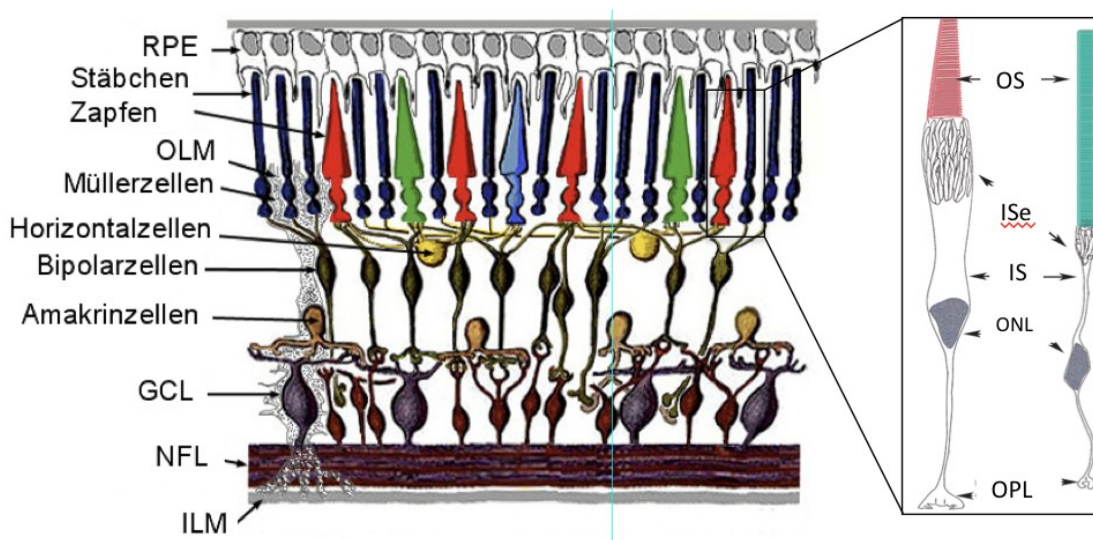
**Abbildung 1:** Menschliche Netzhaut betrachtet durch ein Ophthalmoskop. (Augenklinik Gießen, 2013)

Im Zentrum des Fundusbildes befindet sich die Papille, ein runder bis ovaler weißer Bereich, der durch die Vereinigung der Axone der retinalen Ganglienzellen gebildet wird (Kolb et al., 2011). Von der Mitte des Sehnervs strahlen die großen Blutgefäße der Netzhaut in die Peripherie: sie sind verantwortlich für die Durchblutung der inneren Netzhautschichten. Etwa 17 Grad (4,5 bis 5 mm) auf der temporalen Seite der Papille

befindet sich die leicht ovale Blutgefäß-freie Fovea, in der Mitte der sogenannten Makula (Abb. 1) (Kolb et al., 2011).

Ein kreisförmiger Bereich von ca. 6 mm um die Fovea gilt als die zentrale Netzhaut. Jenseits dieses Bereichs befindet sich die periphere Netzhaut, die sich bis zur Ora serrata erstreckt und mit ihr fest verwachsen ist. Die Gesamtnetzhaut ist eine rundförmige Scheibe mit einem Durchmesser von 30 bis 40 mm (Kolb, 1991; Kolb et al., 2011).

Die Netzhaut ist etwa 0,4 mm dick und besteht aus mehreren Schichten, die aus verschiedenen Zellen zusammengesetzt sind (Abb. 2).



**Abbildung 2:** Organisation der Netzhaut. Schematische Darstellung der Netzhaut und deren Zellen. ILM: Innere Begrenzungsmembran, GCL: Ganglienzellschicht, NFL: Nervenfaserschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran. Abbildung modifiziert nach (Kolb et al., 2011). Ausschnitt rechts: Detaillierte Darstellung der Stäbchen (rechts) und Zapfen (links). OS: äußeres Segment; IS: inneres Segment; ISe: Inneres Segment Elipsoid; ONL: äußere nukleäre Schicht; OPL: äußere plexiforme Schicht. Abbildung modifiziert nach (Marc, 2007).

Die äußere Körnerschicht (ONL) beinhaltet die Zellkerne der zwei verschiedenen Photorezeptortypen, Stäbchen und Zapfen. Die Stäbchen sind für das Bewegungs- und Dämmerungssehen zuständig, die Zapfen für das scharfe Sehen bei Tag und das Farbsehen. Die Photorezeptoren sind hochspezialisierte Zellen, die neben der Zellkernschicht auch ein inneres Segment (IS) und ein äußeres Segment (OS) ausbilden (Abb 2, Ausschnitt). Im inneren Segment befindet sich eine mitochondrienreiche Schicht, die Elipsoid (Ise, inneres Segment Elipsoid) genannt wird (Abb 2, Ausschnitt).



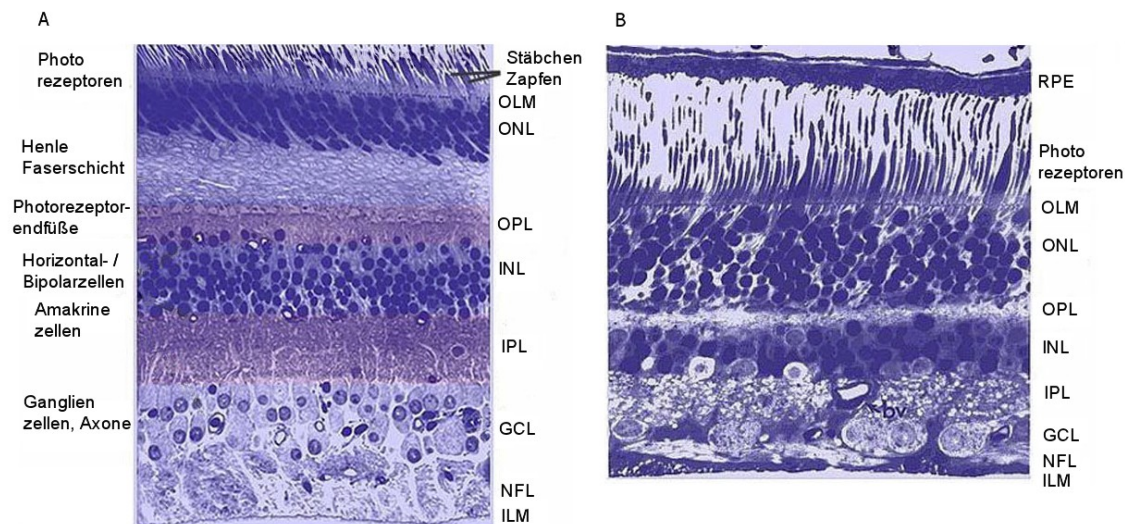
Die innere Körnerschicht (INL) beinhaltet die Zellkerne der Bipolar-, Horizontal- und Amakrinzellen; die Ganglienzellschicht beinhaltet die Zellkerne der Ganglienzellen und der verdrängten Amakrinzellen (Abb. 2).

Das einfallende Licht muss die gesamte Netzhaut durchdringen, bevor es die Photorezeptoren, welche das erste Neuron der Sehbahn bilden, erreicht. Infolge der Absorption der Photonen durch das Sehpigment der Photorezeptoren werden die Lichtreize zunächst in eine biochemische und anschließend in eine elektrische Nachricht umgewandelt, welche alle nachfolgenden Neuronen der Netzhaut stimuliert. Die elektrischen Reize werden dann durch die Axone der Ganglienzellen an das Gehirn weitergeleitet, wo sie zur visuellen Wahrnehmung weiterverarbeitet werden.

Zwischen den drei Zellschichten befinden sich synaptische Verbindungen (Neuropile). Das erste Neuropil ist die äußere plexiforme Schicht (OPL); hier befinden sich die synaptischen Verbindungen zwischen den Photorezeptoren und den Bipolarzellen und den Horizontalzellen (Abb. 2). Das zweite Neuropil ist die innere plexiforme Schicht (IPL), welche u.a. die Bipolarzellen und die Ganglienzellen miteinander verbindet. Darüber hinaus verbindet sie verschiedene horizontal und vertikal ausgerichtete Amakrinzellen, die mit dem weiteren Netzwerk interagieren und die Signale der Ganglienzellen beeinflussen und integrieren.

### **1.1.1 Zentrale und periphere Netzhaut**

Die zentrale Netzhaut unterscheidet sich von der peripheren Netzhaut in mehreren Faktoren. Die zentrale Netzhaut ist dicker als die periphere Netzhaut. Diese Dickenänderung ist auf die erhöhte Dichte der Photorezeptoren, insbesondere der Zapfen, und ihrer assoziierten Bipolar- und Ganglienzellen in der zentralen Netzhaut gegenüber der peripheren Netzhaut zurückzuführen.



**Abbildung 3:** Vergleich zwischen der zentralen und peripheren Netzhaut. (A) Zentrale Netzhaut. (B) Periphere Netzhaut. ILM: Innere Begrenzungsmembran, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran. RPE: Retinales Pigmentepithelium. Abbildung modifiziert nach (Kolb et al., 2011).

In der zentralen Netzhaut befinden sich überwiegend Zapfen, welche für das Farbsehen und für die Sehschärfe verantwortlich sind (Abb. 3A); in der peripheren Netzhaut hingegen befinden sich überwiegend Stäbchen, die für das Dämmerungssehen verantwortlich sind (Abb. 3B).

Die ONL ist sowohl in der zentralen als auch in der peripheren Netzhaut gleich dick (Abb. 3A und B). In der zentralen Netzhaut haben die Zapfen schräge Axone, die ihre Zellkerne aus den synaptischen Pedikeln in der plexiformen Schicht (OPL) verdrängen. Diese schrägen Axone bilden eine blass gefärbte, faserig aussehende Fläche, die als Henlefaserschicht bekannt ist (Abb. 3A). Die Henlefaserschicht ist in der peripheren Netzhaut nicht vorhanden.

Die innere Körnerschicht (INL) ist aufgrund der höheren Dichte der Zapfen und der daraus resultierenden dichteren Anordnung der zapfenverbindenden Bipolarzellen und der näher aneinander angeordneten Horizontal- und Amakrinzellen in der zentralen Netzhaut dicker als in der peripheren Netzhaut (Abb. 3A und B).

Aufgrund der höheren Dichte und Anzahl der Ganglienzellen in der zapfendominierenden zentralen Netzhaut gegenüber der stäbchendominierenden peripheren Netzhaut sind die innere plexiforme Schicht (IPL), die Ganglienzellschicht

(GCL) und die Nervenfaserschicht (NFL) in der zentralen Netzhaut dicker. Die größere Anzahl der Ganglienzellen bedeutet eine höhere synaptische Interaktion in der dickeren inneren plexiformen Schicht (IPL) und eine größere Anzahl an Ganglienzellaxonen, welche in der Nervenfaserschicht hin zum optischen Nerv führen (Abb. 3A).

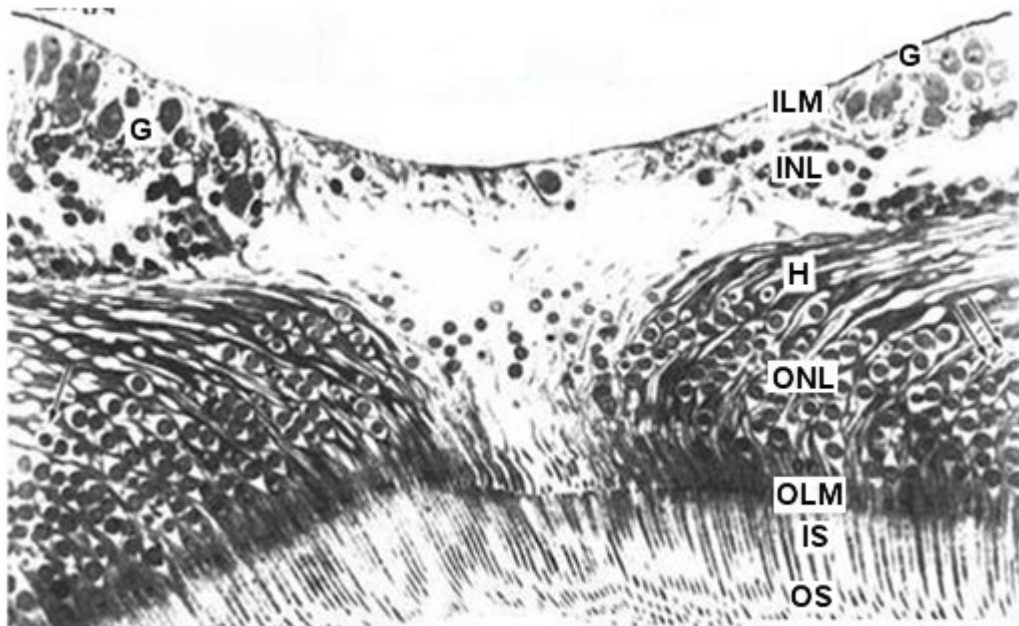
### **1.1.2 Müllerzellen**

Die Müllerzellen sind die radialen Gliazellen der Netzhaut. Diese verlaufen senkrecht von der inneren Begrenzungsmembran (ILM) durch alle Netzhautschichten bis hin zur äußeren Begrenzungsmembran (OLM). Die Müllerzellen erfüllen eine Stütz- und Haltefunktion; zusätzlich sind diese an der Ionenverteilung während des Erregungsprozesses der Netzhaut beteiligt.

Die äußere Begrenzungsmembran (OLM) bildet eine Barriere zwischen dem subretinalen Raum und der neuronalen Retina. Die innere Begrenzungsmembran (ILM) ist die innere Oberfläche der Netzhaut und bildet eine Barriere zwischen dem Glaskörper und der neuronalen Netzhaut.

### **1.1.3 Fovea**

Die Fovea ist ein hochspezialisierter Bereich der Netzhaut, welcher sich sowohl von der peripheren Netzhaut als auch von der zentralen Netzhaut unterscheidet. Die Fovea befindet sich im Zentrum der Makula. Das Zentrum der Fovea bildet eine kreisförmige Grube mit einem Durchmesser von ca. 0,2 mm (Abb. 4). In diesem Bereich befinden sich ausschließlich Zapfen. Darüber hinaus sind die Konzentration der Zapfen und die Dichte ihrer Anordnung in der Fovea am höchsten (Abb. 4). Im Bereich der Fovea sind die inneren Netzhautschichten zur Seite hin verdrängt. Die vollständige Schichtung der Netzhaut erscheint allmählich bis zum Rand der Fovea. In diesem Bereich häufen sich die Ganglienzellen, daher ist dieser Bereich der dickste der gesamten Netzhaut.



**Abbildung 4:** Menschliche Fovea. ILM: Innere Begrenzungsmembran, G: Ganglienzellschicht, INL: Innere Körnerschicht, H: Henlefaserschicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Innere Segmente, OS: Äußere Segmente. Abbildung modifiziert nach (Kolb et al., 2011).

#### 1.1.4 Makula

Der gesamte Foveabereich, bestehend aus Grube, Hang, Ring, Parafovea und Perifovea, wird auch Makula genannt (Kolb et al., 2011). Die Makula hat einen Durchmesser von ca. 5 mm. Charakteristisch für die Makula ist ihre gelbe Pigmentierung, weshalb sie auch als Makula lutea (Gelber Fleck) bezeichnet wird. Diese Pigmentierung ist die Reflexion der gelben Pigmente Xanthophyll, Carotinoid, Zeaxanthin und Lutein (Balashov et al., 1998), die in den Axonen der Zapfen in der Henlefaserschicht vorhanden sind.

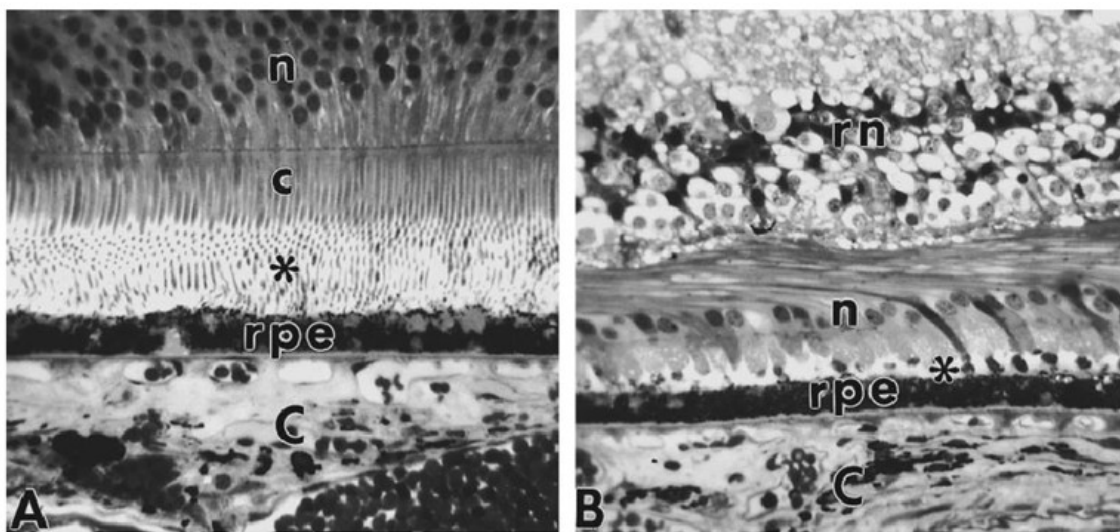
#### 1.1.5 Netzhauterkrankungen

Die Netzhaut kann von unterschiedlichsten Erkrankungen betroffen sein. Eine große Gruppe sind die hereditären Netzhauterkrankungen. Diese führen zu unterschiedlichen Veränderungen der Morphologie der Netzhaut, abhängig davon, ob zuerst (überwiegend) die Stäbchen (peripher) oder die Zapfen (zentral) betroffen sind. Im Verlauf dieser Erkrankungen kommt es zu einer Degeneration verschiedener Netzhautschichten entweder zentripetal oder zentrifugal.

##### 1.1.5.1 Retinitis Pigmentosa (zentripetale Netzhautdegeneration)

Retinitis Pigmentosa (RP) ist die Bezeichnung einer Gruppe von erblichen Augenerkrankungen. Die Häufigkeit beträgt weltweit 1 zu 4000 Menschen (Harton et

al., 2006). Der Ausbruch der Erkrankung kann signifikant variieren: Einige Patienten verlieren bereits im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt ihre Sehkraft, während andere bis zum mittleren Erwachsenenalter symptomlos bleiben (Lorenz et al., 2010). Betroffene Patienten klagen bereits in der Pubertät über Probleme mit der Dunkeladaption und über einen zunehmenden Verlust der Sehkraft bei Nacht; im frühen Erwachsenenalter kommt es anschließend zu Sehfeld einschränkungen (Lorenz et al., 2010). Die Symptome sind bedingt durch einen fortschreitenden Defekt der Photorezeptoren, insbesondere der Stäbchen, die in hoher Anzahl und Dichte in der peripheren Netzhaut lokalisiert sind und daher einen Defekt der peripheren Netzhaut hervorrufen (Abb. 5) (Milam et al., 1998). Da in den frühen Stadien der Erkrankung die zentrale Netzhaut nicht betroffen ist, können die Patienten beim genauen Anvisieren von Gegenständen diese weiterhin scharf wahrnehmen. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung verfügen die Patienten über ein sehr eingeschränktes Sehfeld (Tunnelblick) und verlieren ihre zentrale Sehkraft (Milam et al., 1998). Im Endstadium der Erkrankung kann es zur völligen Erblindung kommen. Der gesamte Prozess verläuft schleichend und schubweise und erstreckt sich über Jahrzehnte.



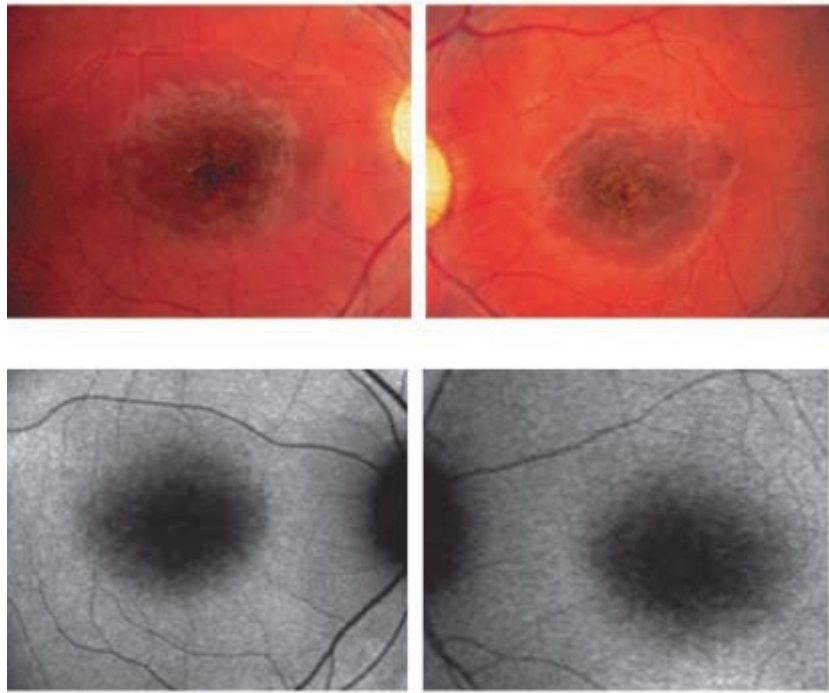
**Abbildung 5:** Histopathologie der Erkrankung RP. (A) Histologie der Netzhaut eines gesunden Probanden. (B) Histopathologie der Netzhaut eines Patienten mit RP (X-Linked). RP: Retinitis Pigmentosa, rpe: Retinales Pigmentepithelium, n: Äußere Körnerschicht, rn: Innere Körnerschicht, C: Choroid, \*: Äußere Segmente. Abbildung aus (Milam et al., 1998)

In den meisten Fällen der RP wird die Erkrankung durch die Mutation eines einzelnen stäbchenspezifischen Gens ausgelöst und beschränkt sich auf die Augen (Lorenz et al., 2010). Bis heute wurden über 45 verschiedene Gene identifiziert und charakterisiert, die eine RP verursachen (Lorenz et al., 2010). Der Erbgang der Erkrankung kann in drei

Gruppen eingeteilt werden: Autosomal rezessive (50-60 %), autosomal dominante (30-0 %) und X-Linked (5-15 %) (Hartn et al., 2006). Die Gene, die eine bestimmte Gruppe der Erkrankung RP verursachen, sind sehr unterschiedlich, jedoch sind bestimmte Ausnahmen bekannt: Mutationen im RHO-Gen verursachen 25 % aller autosomal dominanten RP-Fälle in der US-Population, Mutationen im USH2A-Gen verursachen 8 % der autosomal rezessiven Fälle und Mutationen im RPGR-Gen 70 % aller X-Linked-Fälle (Lorenz et al., 2010). Mutationen in den drei genannten Genen sind für über 30 % aller RP-Fälle verantwortlich.

#### ***1.1.5.2 Morbus Stargardt (zentrifugale Netzhautdegeneration)***

Die hereditäre Netzhauterkrankung Morbus Stargardt (STGD) wurde zum ersten Mal von dem deutschen Augenarzt Karl Stargardt im Jahre 1909 in Marburg beschrieben. Es ist die häufigste juvenile Makulopathie und bricht meist vor dem 20. Lebensjahr aus (Lorenz et al., 2010). Die Häufigkeit der Erkrankung beträgt weltweit 1 zu 10.000 (Lorenz et al., 2010). Die klinischen Anzeichen für die Erkrankung variieren in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Genmutation und lösen in der Regel zentrale Probleme wie Sehschärfeverlust und zentrale Gesichtsfeldausfälle aus. Zerstörung und Schwund des Pigmentepitheliums um die Fovea können im späteren Stadium beobachtet werden (Abb. 6). Der STGD kann mithilfe der Autofluoreszenz sichtbar gemacht werden (Abb. 6B). Im Bereich des zerstörten RPE ist die Autofluoreszenz nicht vorhanden (Abb. 6B). Eine erhöhte Autofluoreszenz findet sich korrespondierend zu den Lipofuszin-einlagerungen (Abb. 6B) (Dithmar et al., 2007).



**Abbildung 6:** Fundus- und Fundusautofluoreszenzbilder des rechten und linken Auges eines Patienten mit STGD. In den Fundusbildern (oben) sind zentral deutliche ovale Degenerationszonen der Netzhaut deutlich zu erkennen. Die dunklen Flecken (Hypofluoreszenz) in den Fundusautofluoreszenzbildern (unten) deuten auf einen Defekt des RPE hin (dark choroid). Abbildung modifiziert nach (Gerth et al., 2002).

Der Erbgang der STGD ist autosomal rezessiv (Lorenz et al., 2010). Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen des ABCA4-Gens (Martinez-Mir et al., 1998; Allikmets et al., 1997). Wenn die ABCA4-Funktion beeinträchtigt ist, reichert sich das Chromophor im retinalen Pigmentepithelium als Lipofuszin an und behindert den funktionellen Zusammenhang der RPE und Photorezeptorzellen; dies führt zu einer anschließenden Atrophie des retinalen Pigmentepitheliums und zu einer Degeneration der Photorezeptoren (Lorenz et al., 2010).

## 1.2 Optische Kohärenztomographie als bildgebendes Verfahren

Die Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT) als ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren der Netzhaut revolutionierte vor 20 Jahren die klinische Ophthalmologie. Sie bietet einen Einblick in die Physiologie und Pathologie der Netzhaut durch die In-vivo-Darstellung von intraretinalen Mikrostrukturen in unterschiedlichen Pathologien (Huang et al., 1991; Hee et al., 1995; Puliafito et al., 1995; Coscas, 2009; Cense et al., 2004; Apushkin et al., 2004; Ergun et al., 2005; Schmidt-Erfurth et al., 2005; Peroni et al., 2006). Das Verfahren nutzt die



Kohärenzeigenschaften des Lichtes zur Entfernungsmessung streuender Materialien. Da die Netzhaut in parallel verlaufenden Schichten aufgebaut ist, kann durch Lichtreflexion unterschiedlicher Intensität eine Darstellung der entsprechenden Schichten erfolgen (ähnlich wie im Ultraschall). Aufgrund der geringen Laufzeitdifferenz des reflektierenden Lichts wird ein spezieller Messaufbau, die sogenannte Michelson-Inferometrie, verwendet (Fercher, 1996) (Abb. 7). Die gewonnenen Informationen werden im Rechner zu einem Schnittbild mit variabler Qualität und Auflösung verarbeitet.

Aus der Sicht des Patienten ist die OCT ein sehr komfortables und schmerzfreies diagnostisches Verfahren, das im Sekundenbereich hochauflösende Schnittbilder der Netzhaut liefert und auf diese Weise dem Augenarzt einen Einblick in die Strukturen der Netzhaut ermöglicht (Fercher, 1996).

### **1.2.1 Entwicklung der optischen Kohärenztomographie**

Das Prinzip der optischen Kohärenztomographie wurde erstmals im Jahr 1991 vorgestellt (Huang et al., 1991). Das erste kommerzielle OCT, das OCT 1-System 2000 (Humphrey Instrument), wurde im Jahr 1996 eingeführt. Das OCT 1-System 2000, ein Gerät der ersten Generation, hatte eine axiale Auflösung von 15  $\mu\text{m}$  und eine transversale Auflösung von 20  $\mu\text{m}$  bei einer Abtastrate von 100 A-Scans pro Sekunde. Im Jahr 2002 kam das Stratus-OCT (OCT 3000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) auf den Markt. Das Stratus-OCT war das meistverbreitete OCT der Welt. Basierend auf der Time-Domain-Technologie (TD-OCT) erreicht es eine axiale Auflösung von bis zu 10  $\mu\text{m}$  und eine hohe Abtastrate von 400 A-Scans pro Sekunde (Wakabayashi et al., 2008). Durch das Hochgeschwindigkeitsscansystem wurde eine 4-fache Verbesserung der Aufnahmezeit gegenüber dem OCT 1 erreicht. Folglich wurde das Stratus-OCT zum Goldstandard in der Diagnose der altersbezogenen Makulardegeneration (Salinas-Alamán A., 2005). Die Analyse der Netzhautdicke mithilfe des OCT ermöglichte eine quantitative Beurteilung der morphologischen Veränderungen der Netzhaut; dieser Parameter wurde zu einem wichtigen Merkmal in verschiedenen klinischen Studien (Avery R.L., 2006; Michels S., 2005; Fung A. E., 2007).

Der Nachfolger des TD-OCT war das Hochauflösende OCT. Das Hochauflösende OCT, auch „Ultrahigh-Resolution OCT“ (UHR-OCT) genannt, basierte ebenfalls auf dem Time-Domain-Prinzip. Diese Art der OCT hatte eine axiale Auflösung von bis zu 3  $\mu\text{m}$ .

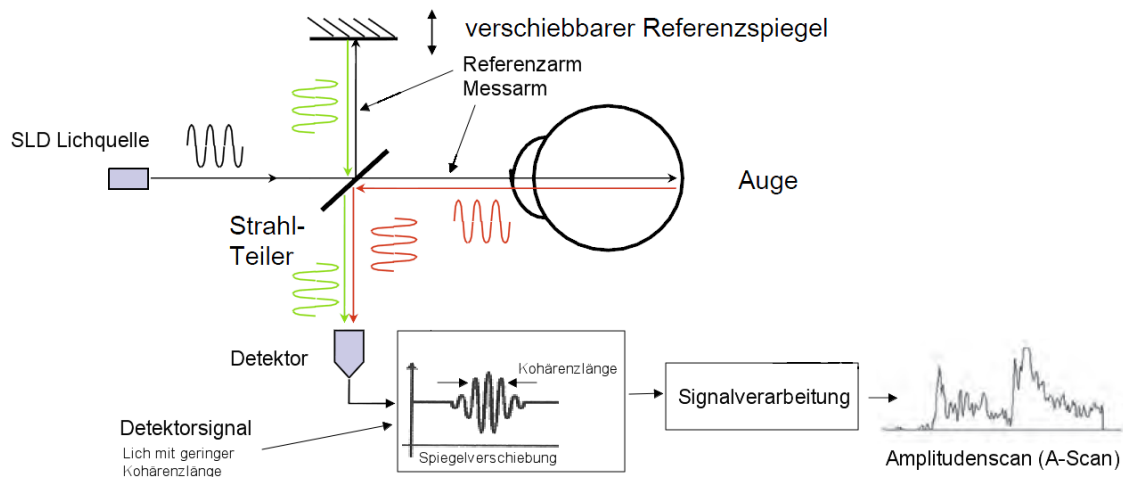


Jedoch hat sich das UHR-OCT in der klinischen Praxis nicht durchgesetzt und ist daher nicht weit verbreitet. Die Gründe hierfür waren die Notwendigkeit einer speziellen Lichtquelle (femto-second titanium-sapphire laser) und die lange Scanzeit (Wakabayashi et al., 2008).

Die aktuellen OCT-Geräte basieren auf der Spektral-Domain-Technologie (SD-OCT) (Wakabayashi et al., 2008), auch bekannt unter Fourier Domain (FD-OCT), und werden als OCT-Geräte der 4. Generation bezeichnet. Die Spektral-Domain-Technologie brachte eine deutliche Verbesserung in der Bildqualität gegenüber dem konventionellen Stratus-OCT mit sich (Chen et al., 2005; Nassif et al., 2004; De Boer et al., 2003). Die Geräte der 4. Generation erreichen mit einer Geschwindigkeit, die 100-mal höher ist als die des Stratus-OCT, eine axiale Auflösung von weniger als 5  $\mu\text{m}$  (Alam et al. 2006). Die verbesserte Bildqualität und das gesteigerte Auflösungsvermögen ermöglichen eine bessere Visualisierung der retinalen Morphologie. Dadurch werden gegenüber dem Stratus-OCT zusätzliche strukturelle Informationen der Netzhaut und weitere Strukturen, welche auf pathologische Veränderungen der Netzhaut zurückzuführen sind, dargestellt. Folglich können makuläre Erkrankungen quantitativ genauer beurteilt werden (Brennen et al., 2009). Durch die gesteigerte Scangeschwindigkeit erlauben die Geräte der 4. Generation 3-D-Aufnahmen der Netzhaut, was zuvor mit dem Stratus-OCT nicht möglich war (Schmidt-Erfurth et al., 2005; Hangai M, 2007).

### **1.2.2 Messprinzip der optischen Kohärenztomographie**

Ein OCT erzeugt Querschnittsbilder vom Augenhintergrund durch Lenkung eines Lichtstrahls in das Gewebe. Gemessen werden dabei die Laufzeitverzögerung und die Reflektivität des zurückgeworfenen Lichtstrahls, hervorgerufen durch unterschiedliche Gewebestrukturen bei unterschiedlicher axialer Entfernung zum Auge. Zur Messung der Laufzeitverzögerung und der Reflektivität wird eine Korrelationstechnik angewandt, die unter dem Namen „Low-Coherence Interferometry“ bekannt ist (Podoleanu et al., 1997; Schuman et al., 2004). Zum Messen der zurückgeworfenen Lichtstrahlen wird kohärentes Licht mit einer geringen Kohärenzlänge verwendet (Abb. 7).



**Abbildung 7:** Grundlegendes Messprinzip der OCT-Technologie gezeigt am TD-OCT. (Abbildung modifiziert nach Kaschke, 2012)

Ein OCT-Gerät besitzt demnach eine superlumineszente Diode (SLD) als Lichtquelle, einen Splitter/Koppler, einen Referenzspiegel und einen Detektor (Abb. 7). Grundsätzlich wird ein Laserstrahl auf den Splitter/Koppler geleitet. Der Splitter teilt den ankommenden Lichtstrahl in zwei Strahlen. Der erste Strahl wird mit einer konstanten Intensität und einer bekannten Laufzeitverzögerung an den Referenzspiegel weitergeleitet und vom Referenzspiegel reflektiert. Dieser Strahl dient als Referenzarm und wird zum Vergleich mit dem vom Augenhintergrund zurückgeworfenen Strahl herangezogen. Der zweite Strahl wird in das Gewebe des Augenhintergrundes geleitet und von dort aus vom Gewebe reflektiert. Der zweite Strahl dient als Messarm. Der vom Auge reflektierte Lichtstrahl beinhaltet mehrere unterschiedlich starke Lichtintensitäten, die mit unterschiedlicher Laufzeitverzögerung einhergehen. Beide Strahlen werden am Koppler wieder zusammengeführt. Diese erzeugen Interferenz, die vom Detektor erfasst wird (Abb. 7) (Wakabayashi et al., 2008).

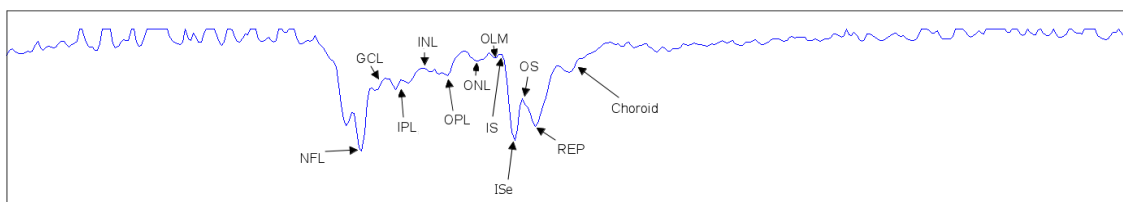
Im TD-OCT ist der Referenzspiegel beweglich gelagert. Die Beweglichkeit des Referenzspiegels ist notwendig, um die Verzögerung der Laufzeit des Referenzarmes auf die Verzögerung der Laufzeit des Messarmes anzupassen. Die daraus resultierende Interferenzstrahlung wird anschließend vom Detektor erfasst und weiterverarbeitet, um einen axialen Scan zu erhalten. Der Referenzspiegel muss für die Aufzeichnung eines axialen Scans einen Zyklus durchlaufen. Die Ortsauflösung wird über die Position des Referenzspiegels hergestellt. Die Notwendigkeit dieses mechanischen

Bewegungsmechanismus ist der Grund für eine begrenzte Aufnahmezeit. Das Stratus-OCT durchläuft diesen Vorgang bis zu 512-mal pro Messung. Bei jedem Durchlauf wird die Ausrichtung des Lichtstrahls in transversaler Richtung um 20 µm versetzt. Somit erhält man 512 axiale Scans. Diese werden anschließend vom Rechner zu einem Querschnittsbild zusammengesetzt (Wakabayashi et al., 2008).

Die SD-OCT unterliegt ebenfalls dem Prinzip der „Low-Coherence Interferometry“. In der SD-OCT ist der Referenzspiegel jedoch fest (stationär) aufgestellt. Die Interferenzen zwischen Referenzarm und Messarm laufen vermischt in einem Strahl zu einem Prisma bzw. Gitter. Im Prisma werden die Wellenzüge nach ihren Frequenzen räumlich getrennt. Die getrennten Lichtstrahlen laufen anschließend mit unterschiedlichen Frequenzen in ein Spektrometer. Das Spektrometer wandelt die frequenzverschiedenen Signale in ein Interferogramm um. Das Interferogramm wird durch eine Transformation aus der Frequenzdomäne in die Zeitdomäne (FFT) in den bekannten Amplitudenscan überführt. Da bei der SD-OCT keine mechanische Ausrichtung des Referenzspiegels erforderlich ist und die Interferenzen aller Laufzeitunterschiede gleichzeitig erfasst und verarbeitet werden, ist die Scanzeit gegenüber der TD-OCT deutlich geringer. In transversaler Richtung wird der Laserstrahl jedoch nach demselben Prinzip ausgerichtet (Wakabayashi et al., 2008).

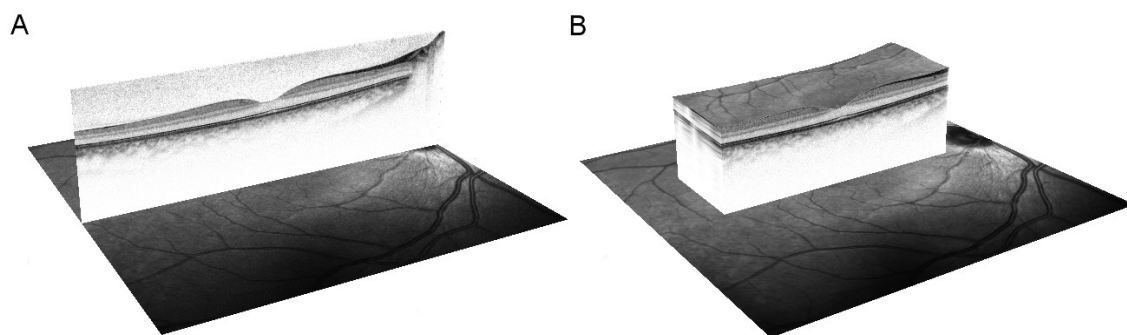
### 1.2.3 Visualisierung der Messergebnisse durch A-, B-, C-Scans

Das Messprinzip des OCT beschreibt eine Gewebetiefenmessung an einem einzelnen Ort am Augenhintergrund. Diese Gewebetiefenmessung wird analog zum Ultraschall A-Scan genannt (Abb. 8). A-Scan steht dabei für Amplituden-Scan.



**Abbildung 8:** A-Scan gemessen an einem Punkt des Augenhintergrundes mit dem Spectralis-OCT (SD-OCT). Die markierten Maxima und Minima im A-Scan charakterisieren jeweils die Mitte einer intraretinalen Schicht. NFL: Nervenfaser-Schicht, GCL: Ganglienzellen-Schicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. (Abbildung erstellt mit DiOCTA)

Durch Bewegung des Messpunktes entlang einer Linie entsteht durch Zusammensetzung der parallel dargestellten vertikalen A-Scans (Abb. 8) ein B-Scan (Abb. 9 A). Im Schichtenband des B-Scans werden die Spitzenintensitäten der einzelnen A-Scans farb- oder grautonkodiert dargestellt. Die Farbkodierung wurde primär bei B-Scans von Time-Domain-OCT-Geräten verwendet. Dabei werden Schichten mit hoher Reflektivität wie die Netzhautoberfläche oder das retinale Pigmentepithelium rot, schwächer reflektierende Schichten wie die Aderhaut oder die inneren Netzhautschichten grün und Strukturen ohne Reflexion wie Glaskörper oder Bereiche zwischen einzelnen Schichten schwarz kodiert (Abb. 10 A-D) (Coscas, 2009)



**Abbildung 9:** B-Scan- und C-Scan-Messungen eines gesunden Probanden, gemessen mit dem Spectralis-OCT (SD-OCT). (A) Ein B-Scan in grauwertkodierter Darstellung. Die Grauwerte sind charakteristisch für die jeweiligen Netzhautschichten. Hochreflektive Strukturen wie RPE und Netzhautoberfläche werden dunkel dargestellt. Schwachreflektive Strukturen wie Glaskörper sind hell dargestellt. (B) C-Scan eines gesunden Probanden aufgenommen mit dem Spectralis-OCT. (Augenklinik Gießen, 2013)

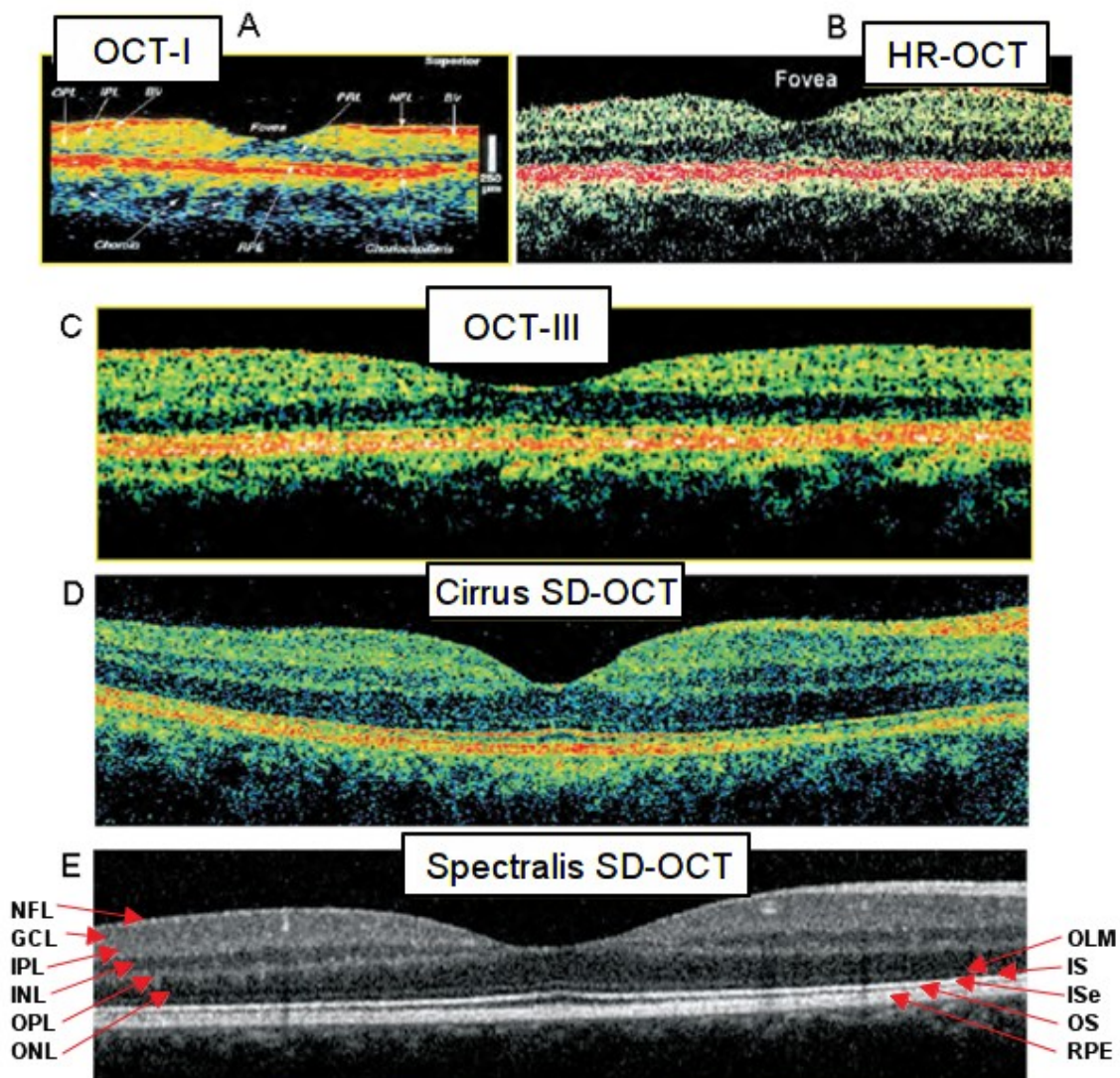
Bei der Grauwertdarstellung ist die Kodierung umgekehrt. Bereiche mit hoher Reflektivität werden schwarz kodiert, Bereiche mit geringer Reflektivität werden weiß kodiert (Abb. 9). Allerdings steht hier noch eine inverse Kodierung zur Verfügung.

Die verbesserte Auflösung und gesteigerte Scangeschwindigkeit ermöglichen es, dreidimensionale Aufnahmen eines begrenzten Netzhautbereiches zu machen (Abb. 9 B). Dies war mit der TD-OCT-Technologie nicht möglich. (Coscas, 2008)(Coscas, 2009)

Mit solch einem 3-D-Scan, auch C-Scan genannt, kann ein Netzhautbereich von  $6 \times 6 \times 2$  mm dreidimensional dargestellt und vermessen werden.

### 1.2.4 Bildqualität

Durch die kürzere Aufnahmezeit der SD-OCT-Geräte werden Bildartefakte wie Rauschen oder Unschärfe, die durch unbewusste Augenbewegungen entsteht, reduziert, was sich wiederum deutlich negativ auf die Bildqualität auswirkt (Costa et al., 2006). Zusätzlich werden weit mehr A-Scans mit einer gesteigerten transversalen Auflösung erfasst. Die nachfolgende Abbildung zeigt OCT-B-Scans, aufgenommen mit OCT-Geräten verschiedener Generationen.



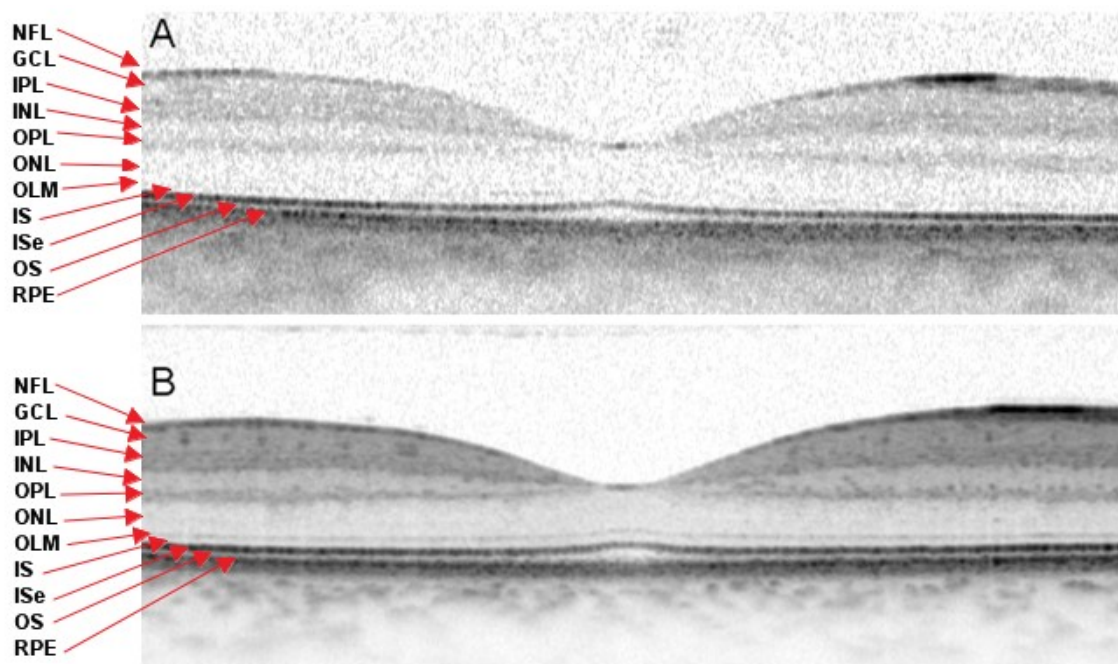
**Abbildung 10:** Vergleich der Bildqualität von OCT-B-Scans, aufgenommen mit OCT-Geräten unterschiedlicher Generationen. (A) B-Scan der ersten Generation von OCT-Geräten. (B) B-Scan der zweiten Generation von OCT-Geräten. (C) B-Scan der dritten Generation von OCT-Geräten. (D,E) B-Scan der vierten Generation von OCT-Geräten. In Aufnahmen der ersten und zweiten Generation sind die inneren Netzhautschichten kaum zu erkennen. Ab den Aufnahmen der dritten Generation sind innere Netzhautschichten deutlich erkennbar, wobei die B-Scans der vierten Generation zusätzliche Strukturen wie Blutgefäße visualisieren. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht,



ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. Abbildung modifiziert nach (Coscas, 2009)

In Aufnahmen der ersten und zweiten Generation sind die inneren Netzhautschichten kaum zu erkennen (Abb. 10A und 10B). Ab den Aufnahmen der dritten Generation sind innere Netzhautschichten deutlich erkennbar, wobei in Aufnahmen der vierten Generation die Abgrenzungen zwischen intraretinalen Schichten untereinander noch deutlicher dargestellt werden (Abb. 10D, E). Die Aufnahmen des Spectralis-OCT (Abb. 10E) zeigen weitere lokal begrenzte Strukturen wie Blutgefäße.

Darüber hinaus verfügen OCT-Geräte der vierten Generation über eine sogenannte B-Scan-Mittelung. Dabei werden mehrere B-Scans an einer festen Position aufgenommen und anschließend gemittelt. Diese Technik verbessert die Bildqualität und reduziert das Rauschen, was zur Folge hat, dass Netzhautschichten detaillierter dargestellt werden können (Pappuru et al. 2012) (Abb. 11). Zur Realisierung der genannten Funktion setzen die OCT-Gerätehersteller auf unterschiedliche Techniken.



**Abbildung 11:** Visualisierung der Unterschiede in der Bildqualität bei variabler B-Scan-Mittelung anhand von Spectralis OCT B-Scans von einem gesunden Probanden. (A) Spectralis-B-Scan mit 3 Mittelungen. (B) Spectralis-B-Scan mit 91 Mittelungen. Die Schichtstruktur der Netzhaut wird im B-Scans mit 91 Mittelungen deutlicher dargestellt, darüber hinaus sind das Rauschen geringer und die Intensitätsverteilung deutlich homogener. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment,

ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. (Augenklinik Gießen, 2012)

Carl Zeiss Meditec verwendet im Cirrus-HD-OCT ein sogenanntes „Selective Pixel Profiling“. Das Gerät erfasst mehrere B-Scans pro Scanposition und evaluiert die erfassten Daten im Anschluss, um einen bestmöglichen B-Scan zu rekonstruieren. Ein Eye-Tracker zur Gewährleistung derselben Scanposition ist mit diesem Verfahren nicht notwendig (Puliafito 2010).

Beim Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering) werden mehrere B-Scans an einer festen Position gemacht und anschließend gemittelt. Diese Funktionalität wird durch das Eye Tracking-System (TruTrack Aktives Eye Tracking) des Spectralis-OCT ermöglicht. Der Eye-Tracker registriert minimale Augenbewegungen, die auch unbewusst entstehen, und richtet den Laserstrahl immer auf dieselbe Position aus (Heidelberg Engineering 2013). (Abb. 11)

All diese Verbesserungen der Bildqualität spielen eine wichtige Rolle in der klinischen Diagnostik und Anwendung (Ergun et al., 2005; Brennen et al., 2009).

Trotz der hohen Bildqualität der SD-OCT werden nicht alle Netzhautschichten im B-Scan dargestellt. Bei den in Abbildung 10 gezeigten OCT-Aufnahmen wird die interne Begrenzungsmembran nicht visualisiert. Des Weiteren ist die Bruch'sche Membran nicht deutlich als eine eigenständige Struktur dargestellt. Sie verschmilzt (in B-Scans) mit dem hyperreflektiven retinalen Pigmentepithelium. Die in dieser Arbeit gezeigte Interpretation der Netzhautschichten basiert auf Studien, die die hochauflösenden OCT-Bilddaten mit der histologischen Darstellung der Netzhaut nach bekannten Eigenschaften der Netzhautschichten verglichen haben (Huang et al., 2005; Gloesmann et al., 2003; Coscas, 2009).

### **1.2.5 Mögliche Fehlerquellen, die sich auf die Bildgebung auswirken**

Optische Störungen wie z.B. Hornhauttrübungen, Benetzungstörungen der Hornhautoberfläche, Katarakt oder Glaskörpertrübungen führen häufig zu Störungen der Abbildungsqualität. Ausgeprägte Veränderungen der optischen Medien können eine erfolgreiche OCT-Untersuchung verhindern (Heimann et al., 2010).

SD-OCT-Systeme zeigen Schwächen bei vertikal stark ausgeprägten Befunden wie Ödemen und bei höherer Myopie. Die Gründe hierfür liegen im stationären Aufbau des Referenzspiegels und in der durch die CCD-Leistenkonstruktion begrenzte Frequenzauflösung bei begrenzter Frequenzbandbreite mit Verschlechterung des Signal-Rausch-Verhältnisses bei stark prominenten Läsionen (Heimann et al., 2010). In diesen Fällen ist das TD-OCT deutlich besser.

### **1.2.6 Befundung**

Die Auswertung der B-Scans erfolgt in der Regel durch Betrachtung und Analyse im Hinblick auf mögliche strukturelle Veränderungen. Die farbliche Kodierung der B-Scans kann dabei eine Rolle spielen. Erfahrungsgemäß sind feine Strukturveränderungen in der Grauwertdarstellung besser zu erkennen als in der Falschfarbendarstellung.

Zur genaueren Untersuchung lassen sich auch hochauflösende Einzelscans aufnehmen. Da bei Einzelscans die B-Scan-Mittelung wesentlich höher eingestellt werden kann als bei einzelnen B-Scans innerhalb einer Volumenaufnahme, ist die Bildqualität der Einzelscans deutlich höher, was wiederum für die Befundung lokaler Strukturveränderungen von Vorteil ist. Volumenscans dagegen werden zur orientierenden Analyse vitrealer und retinaler Veränderungen mit räumlichem Bezug herangezogen (Heimann et al., 2010).

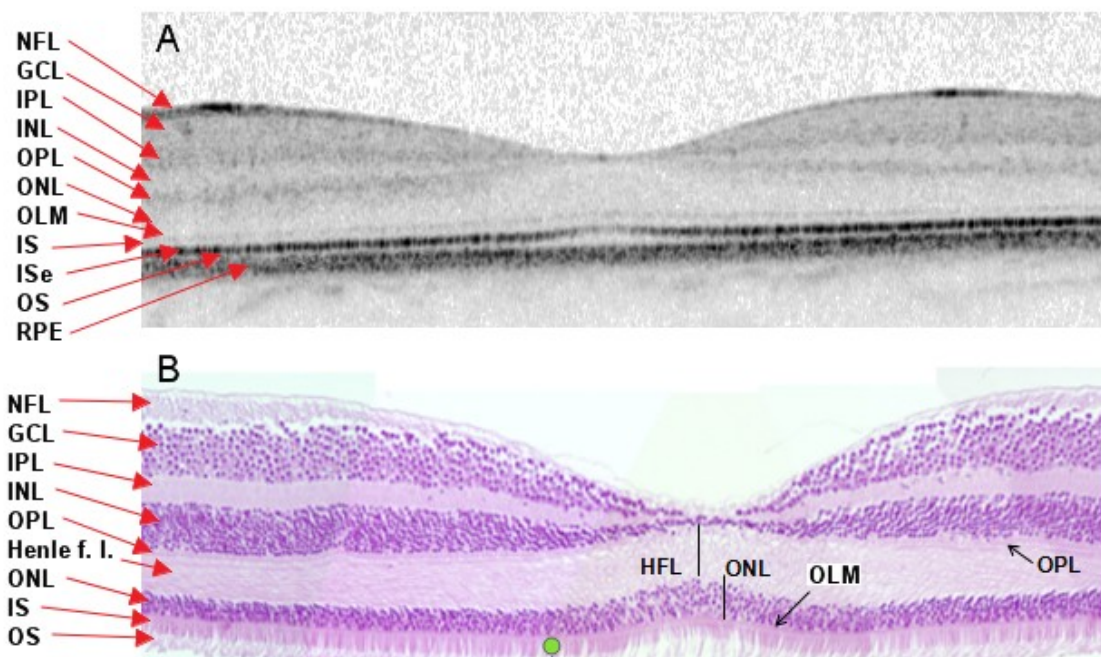
Durch Verlaufskontrollen kann der Therapieerfolg oder Krankheitsverlauf über mehrere in regelmäßigen Abständen durchgeführte Untersuchungen überwacht werden. Moderne OCT-Geräte bieten die Möglichkeit, exakt dieselbe Stelle an mehreren Untersuchungsterminen aufzunehmen. Der Scan der Erstuntersuchung wird dabei als Referenz für die zweite Untersuchung herangezogen, wobei beide Scans dieselbe Position im Fundus visualisieren.

#### **1.2.6.1 Normalbefund**

Der Normalbefund eines OCT-B-Scan zeigt eine hohe Korrelation zur histologischen Darstellung der Netzhaut. In der Abbildung 12 ist sowohl ein zentraler Makula-OCT-Scan als auch ein histologischer Schnitt, zentral durch die Makula eines Primaten, gezeigt. Die foveale Einsenkung ist deutlich zu erkennen. Weiterhin ist die hyperreflektive Nervenfaserschicht im Normalbefund zu sehen.



Im Spectralis-OCT und auch in anderen SD-OCT-B-Scans sind die Netzhautschichten wie Ganglienzellschicht, innere plexiforme Schicht, innere Körnerschicht und die äußere Körnerschicht deutlich erkennbar. Ein Vergleich zur histologischen Darstellung der Netzhaut zeigt, dass diese Schichten nahezu gleich im OCT abgebildet werden (Abb. 12). Unterschiede zur Histologie entstehen in den äußeren Netzhautschichten. In der histologischen Darstellung ist als eine weitere Schicht die Henlefaserschicht zu sehen, gefolgt von der äußeren Körnerschicht. Im OCT können die Henle-Fasern nicht von der äußeren Körnerschicht getrennt werden (Werner et al., 2011). Die weitverbreitete Bezeichnung der äußeren Körnerschicht im OCT besteht in Wirklichkeit aus Henle-Fasern und äußerer Körnerschicht. Daher fällt die Dickenmessung der äußeren Körnerschicht an OCT-Aufnahmen dicker aus als Dickenmessungen an histologischen Abbildungen.



**Abbildung 12:** Vergleich der Visualisierung der Netzhautstrukturen zwischen OCT (SD-OCT) und Histologie. Der Vergleich zeigt eine hohe Korrelation zwischen OCT-Darstellung und Histologie. In der OCT-Darstellung sind Henle-Fasern und äußere Körnerschicht nicht voneinander zu trennen. In der Histologie kann zwischen Henle-Fasern und der äußeren Körnerschicht unterschieden werden. Die äußere Begrenzungsmembran wird im OCT als separate Schicht abgebildet, in der Histologie dagegen ist sie die Angleichung der Strukturen der Photorezeptorzellen und der Müllerzellen. (A) Zentraler Makula-B-Scan eines gesunden Probanden aufgenommen mit dem Spectralis-OCT (SD-OCT). (B) Histologischer Schnitt durch das Zentrum der Makula eines Primaten. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. (Augenlinik Gießen, 2012)

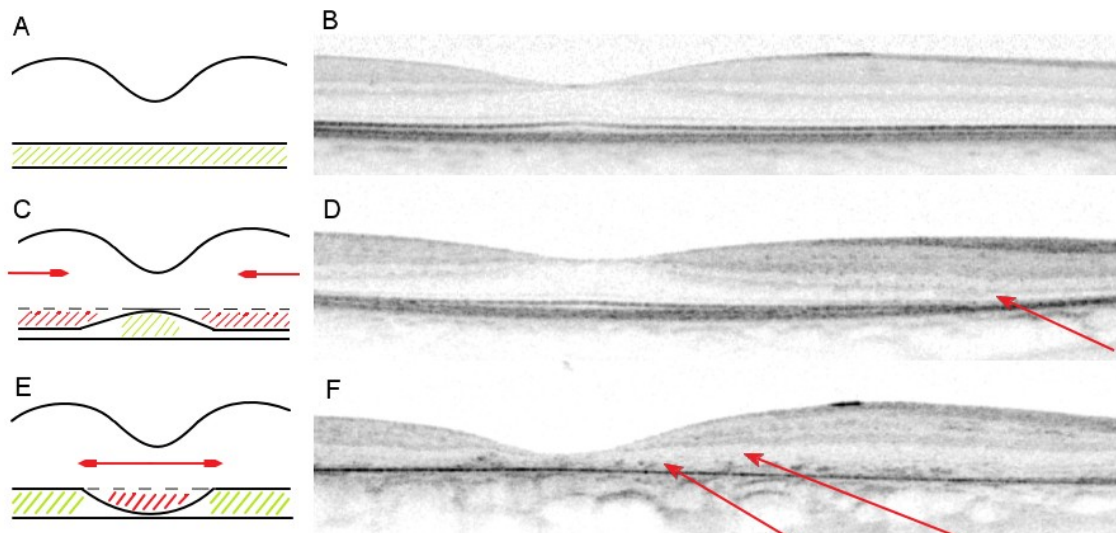
Die äußere Grenzmembran wird im OCT als dünne Schicht dargestellt. Die äußere Grenzmembran ist keine physikalische Membran. Sie wird von den Endfüßchen der Müllerzellen gebildet und stellt somit die Begrenzung zwischen den Kernen der Photorezeptoren und den inneren Segmenten dar (Wakabayashi et al., 2009). Die inneren Segmente und die äußeren Segmente korrespondieren mit der histologischen Darstellung. Der mitochondrienhaltige Teil des inneren Segmentes, das Ellipsoid (ISe), welches im OCT Scan als deutliche Linie erkennbar ist, hat histologisch keine sichtbare Entsprechung (Hood et al., 2011). Die äußerste hyperreflektive Schicht sind das Pigmentepithelium und die Bruch'sche Membran. Diese ist nicht als eine einzelne Schicht im OCT zu erkennen, sondern verschmilzt mit dem hyperreflektiven retinalen Pigmentepithelium (Wakabayashi et al., 2009).

#### ***1.2.6.2 Pathologische Befunde***

Zur Untersuchung der Netzhaut in Bezug auf pathologische Veränderungen werden am häufigsten die Einzelscans herangezogen (Heimann et al., 2010). Strukturveränderungen oder Ansammlungen von Fremdmaterialien (Drusen, Flüssigkeitsansammlungen, Zystoide und intra- oder subretinale Blutungen) können somit Scan für Scan untersucht und begutachtet werden. Des Weiteren bieten OCT-Geräte Möglichkeiten zur Quantifizierung von retinalen Veränderungen.

Dickenänderungen der gesamten Netzhaut oder einzelner Schichten können im OCT vermessen werden. Bei fortgeschrittenen retinalen Erkrankungen kann es zu einer erheblichen retinalen Umorganisation kommen, die eine genaue Schichtzuordnung nicht mehr erlaubt. Allerdings ist dann in der Regel die Funktionserwartung begrenzt, sodass diese Veränderungen eher ein limitierender Faktor für die Therapie als für die Diagnostik sind.

In der nachfolgenden Abbildung werden zentripetale (RP) und zentrifugale (STGD) Degenerationen der Netzhaut sowohl schematisch (Abb. 13 A, C, D) als auch als pathologische OCT-Befunde (Abb. 13 B, D, F) gezeigt.



**Abbildung 13:** Schematische und OCT-Darstellung der zentripetalen (RP) und zentrifugalen (STGD) Degenerationen der Photorezeptoren. Die Abbildungen A, C, E verdeutlichen schematisch den Ort der Degeneration bei Vorliegen der entsprechenden Pathologie. Die rot schraffierten Bereiche verdeutlichen die degenerierten Bereiche der Photorezeptoren. Die grün schraffierten Bereiche verdeutlichen die intakten Bereiche der Photorezeptoren. Die roten Pfeile veranschaulichen den Progress der Degeneration. (A) Schematische Darstellung der gesunden Netzhaut. (C) Schematische Darstellung der zentripetalen Degeneration RP. (E) Schematische Darstellung der zentrifugalen Degeneration STGD. Die Abbildungen B, D, F zeigen Spectralis-OCT-Aufnahmen von einem gesunden Probanden, einem Patienten mit RP und einem Patienten mit STGD. (B) B-Scans vom gesunden Probanden. (D) B-Scans vom Patienten mit RP. (F) B-Scans vom Patienten mit STGD. Die roten Pfeile weisen auf den Defekt der äußeren Netzhautschichten hin. (Abbildung erstellt mit DiOCTA)

Im Vergleich zum gesunden Probanden (Abb. 13A) sind bei den Patienten mit RP und STGD Strukturveränderungen in der Netzhaut deutlich zu erkennen. Bei RP ist in der peripheren Netzhaut ein Defekt bzw. Verlust der Photorezeptoren sichtbar (Abb. 13B). Die Photorezeptorkerne, die inneren und die äußeren Segmente sind betroffen. Zur Fovea hin ist der Verlust der Photorezeptoren geringer. In der Fovea ist der pathologische Befund durch visuelle Begutachtung nicht von dem Normalbefund zu unterscheiden (Abb. 13 A und B).

Bei Patienten mit STGD ist der Verlust der Photorezeptoren in der Fovea und im perizentralen Foveabereich stark ausgeprägt. Die Photorezeptorkerne, die inneren und

äußeren Segmente sind in diesen Bereichen nicht deutlich erkennbar. Im peripheren Netzhautbereich ist die Schichtung noch erkennbar.

Bei beiden Krankheitsbildern ist das RPE in den defekten Bereichen sichtbar. Durch eine visuelle Begutachtung des RPE und auch der Photorezeptoren lässt sich eine Veränderung nicht quantifizieren, somit lassen sich auch keine Verlaufsmessungen durchführen, mit denen ein Fortschreiten der Erkrankung bzw. Therapieerfolg dokumentiert werden kann. Eine quantitative Analyse vorhandener Strukturen beim Vorliegen von Pathologien durch automatische Segmentierungsverfahren ist ein notwendiges Feature, jedoch mit kommerziellen Auswerteverfahren nicht möglich.

### **1.2.7 Segmentierung und Tools**

Über die generelle Möglichkeit der Befundung durch die optische Bewertung der OCT-Querschnittsbilder hinaus stehen dem Arzt weitere automatisierte Analysemöglichkeiten zur Verfügung. In der Praxis gängige OCT-Geräte verfügen über integrierte Netzhautsegmentierungsalgorithmen, die in der Lage sind, die gesamte Netzhaut in C-Scans und die NFL bei Zirkularscans vom Hintergrund zu segmentieren und anschließend zu vermessen.

Basierend auf der Netzhautsegmentierung stehen dem Ophthalmologen weitere wichtige Tools zur Quantifizierung der Netzhautdicke zur Verfügung. Mithilfe der Thickness-Mapping-Funktion kann der Arzt das Volumen der Netzhaut über den gesamten C-Scan visualisieren. Die ETDRS-Grid-Analyse ermöglicht es, die Netzhaut quantitativ und orts aufgelöst zu vermessen. Beide Methoden sind durch den integrierten Segmentierungsalgorithmus limitiert und beziehen sich daher nur auf die gesamte Netzhaut.

### **1.2.8 Intraretinale Schichtsegmentierung**

Die genaue und robuste Segmentierung und Messung der Schichtdicke intraretinaler Schichten in B-Scans ist für viele weitere diagnostische Prozesse von entscheidender Bedeutung (Fernández et al., 2005). Allerdings kann der Segmentierungsschritt sehr herausfordernd sein. Da die optische Kohärenztomographie auf der Erfassung von Intensität und Zeitverzögerungen von reflektiertem kohärenten Licht basiert, sind das Tropfen- und Hintergrundrauschen oder die variable Intensität in unterschiedlich starker Ausprägung allgegenwärtig (Schmitt et al., 1999). Tröpfchenrauschen in B-Scans führt oft zu Schwierigkeiten bei der genauen Bestimmung der Grenzen von Schichten oder

anderen Strukturmerkmalen. Darüber hinaus erschwert ein geringer optischer Kontrast im Zusammenhang mit suboptimalen bildgebenden Bedingungen die Identifikation und Beobachtung von Schichtdicken in Gewebeveränderungen (Schmitt et al., 1999).

All diese genannten Probleme wirken sich negativ auf die Ergebnisse der automatischen Segmentierung der Schichten aus. Segmentierte Konturen können von dem realen Verlauf der Kontur abweichen, Schichten können nicht genau segmentiert werden, oder die Segmentierung schlägt vollständig fehl. Die manuelle oder auch computerunterstützte Segmentierung von retinalen Schichten ist von diesen Problemen weniger betroffen, da der Bediener in der Regel ein erfahrener Arzt ist, der in der Lage ist, trotz der schlechten Bedingungen die Konturen korrekt zu segmentieren (Hood et al., 2011). Jedoch ist die manuelle Segmentierung nicht nur anspruchsvoll für erfahrene Bediener, sie ist auch sehr zeitaufwendig (Hood et al., 2011). Daher sind manuelle oder computerunterstützte Segmentierungsverfahren im klinischen Alltag und auch in groß angelegten multizentrischen Studien nur bedingt einsetzbar. Darüber hinaus liefert die Variabilität zwischen den Experten subjektive Segmentierungsergebnisse.

Bisher veröffentlichte Segmentierungsalgorithmen wenden verschiedene Ansätze aus der Bildverarbeitung und Mustererkennung an (siehe Anhang „Publizierte Arbeiten im Bereich OCT-Analyse“). Diese variieren in ihrer Kapazität in Bezug auf die Anzahl der Schichten, Genauigkeit und Robustheit. Als einer der Vorreiter in der Schichtsegmentierung haben Fernández und Kollegen einen Ansatz erarbeitet, der auf der komplexen Diffusions-Filterung zur Reduzierung des Tröpfchenrauschens und anschließender Segmentierung der Schichten anhand der Intensitätsspitzen in den A-Scans basiert (Fernández et al., 2005). Ashler und Kollegen haben einen Algorithmus basierend auf adaptiven Schwellwertverfahren und anschließender Intensitätspeakdetektion mithilfe morphologischer Filterung vorgestellt (Ahlers et al., 2008).

Yazdanpanah und Kollegen entwickelten einen Ansatz, basierend auf aktiven Konturmodellen (Yazdanpanah et al., 2011). Mishra und Kollegen erweiterten die traditionellen aktiven Konturmodelle mit einem Zwei-Schritt-kernelbasierten Optimierungsschema (Mishra et al., 2009). Kajic und Kollegen entwickelten einen Ansatz basierend auf statistischen Modellen, der eintrainierte Form- und

Erscheinungsmerkmale zuvor segmentierter B-Scans ausnutzt, um unbekannte OCT-Daten zu segmentieren (Kajic et al., 2010).

Die graphentheoretischen Segmentierungsverfahren haben sich als kantenorientierte Segmentierung der einzelnen Bildobjekte zum Standardverfahren in der medizinischen Bildverarbeitung etabliert. Haeker und Kollegen (Haeker et al., 2006; Haeker et al., 2008), Niemeijer und Kollegen und Garvin und Kollegen (Garvin et al., 2008) haben jeweils Ansätze erarbeitet, welche auf dem s-t-Cut-Verfahren aus der graphentheoretischen Segmentierung basieren und eine an Retinaschichten individuell angepasste, linear kombinierte Kostenfunktion verwenden. Chui und Kollegen haben einen 2-D-Ansatz verfolgt, der eine dynamische Programmierung, basierend auf der Adjazenzmatrixdarstellung, verwendet (Chui et al., 2010). Als Kostenfunktion verwenden sie Gradienteninformationen, linear kombiniert mit einer Vorschätzung der retinalen Schichten, basierend auf Bild-Intensitäten. Yang und Kollegen entwickelten einen ähnlichen Ansatz, der ebenfalls eine dynamische Programmierung verwendet und als Kostenfunktion Gradienteninformationen mit einem modifizierten Canny-Edge-Detektor kombiniert (Yang et al., 2010).

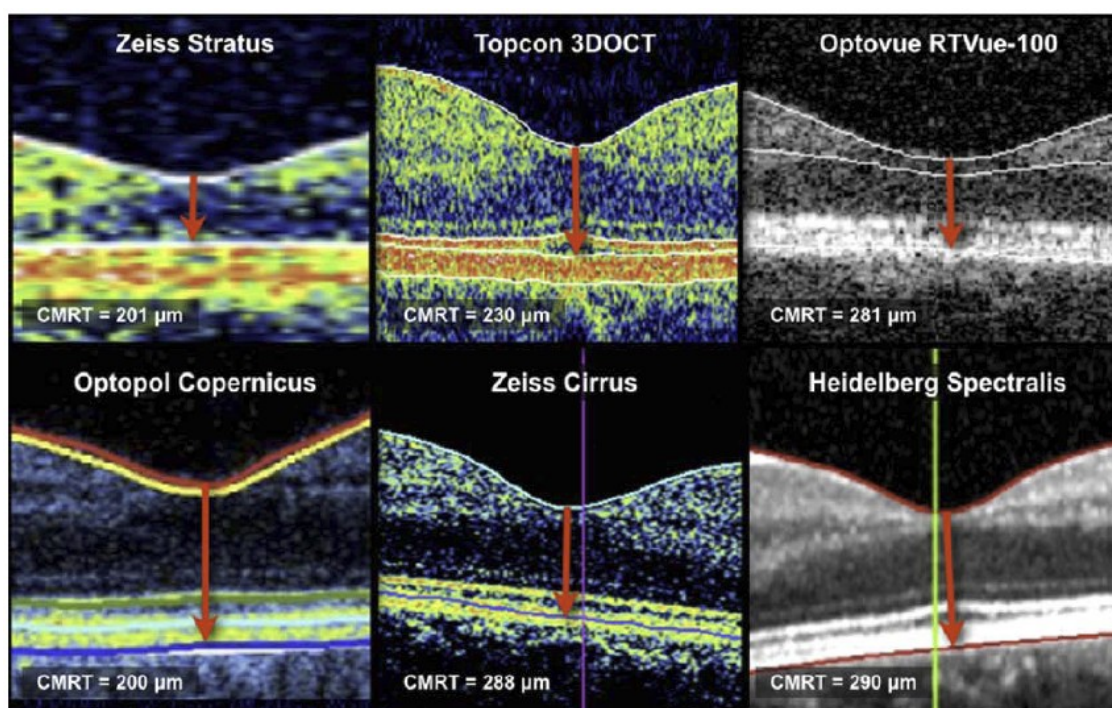
Angeichts der Schwierigkeiten und der zeitaufwendigen Natur der manuellen Segmentierung wurde in den vergangenen Jahren eine Reihe von Ansätzen zur automatischen Segmentierung der intraretinalen Schichten erarbeitet und veröffentlicht. Eine umfangreiche Übersicht über alle bekannten Arbeiten im Bereich der Schichtsegmentierung befindet sich im Anhang „Publizierte Arbeiten im Bereich OCT-Analyse“. Die Übersicht umfasst einen zeitlichen Rahmen von zehn Jahren und stellt die publizierten Methoden mit ihren Eigenschaften gegenüber.

### **1.3 Probleme der Informationsgewinnung**

Seit der Einführung der OCT-Technik kann die Netzhaut in gesunden und erkrankten Augen unter Verwendung der gerätespezifischen Netzhautsegmentierungsalgorithmen mit einer hohen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit vom Hintergrund segmentiert werden (Chin et al., 2012; Polito et al., 2005; Stetson et al., 2007; Patel et al., 2008; Bruce et al., 2009). Jedoch haben die kommerziellen Netzhautsegmentierungsalgorithmen unterschiedliche Limitierungen bezüglich der Netzhautvermessung. Die Hauptlimitierung ist die Tatsache, dass die Analysealgorithmen der jeweiligen OCT-Gerätehersteller ausschließlich ihre eigenen



OCT-Scans segmentieren können. Darüber hinaus führten die große Varianz in der OCT-Technologie und deren Analysealgorithmen zu einer Variabilität in der Vermessung der Netzhautdicke, die primär auf unterschiedlichen Analysealgorithmen und der anschließenden Verwirrung in der Auslegung der inneren und äußeren Begrenzungskonturen der Netzhaut basiert (Abb. 14) (Wang et al., 2012; Ho et al., 2009; Chopovska et al., 2010; Sull et al., 2010; Leung et al., 2008; Knight et al., 2009; Buchser et al., 2012; Grover et al., 2010; Mylonas et al., 2009; Han et al., 2009; Foroogbain et al., 2008; Wolf-Schnurrbusch et al., 2009; Giani et al., 2012; Kim et al., 2010).



**Abbildung 14:** Gerätespezifische Netzhautsegmentierungsalgorithmen. Die Segmentierungsalgorithmen der Geräte Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec), 3-D-OCT (Topcon), RTVue-100 (Optovue), Copernicus (Optopol), Cirrus (Carl Zeiss Meditec) und Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering) werden veranschaulicht. Abbildung aus (Giani et al., 2012)

Zusätzlich sind die meisten kommerziellen Analysealgorithmen auf die Segmentierung der äußeren und inneren Kontur der Netzhaut limitiert (Abb. 14). Die Segmentierung der intraretinalen Schichten ist eine wichtige Aufgabe, da nicht in allen Netzhauterkrankungen die gesamte Netzhaut vom Defekt betroffen ist, wie zum Beispiel bei der RP und STGD (Hood et al., 2011; Hood et al., 2009).

Die manuelle Segmentierung der inneren Netzhautschichten ist nicht nur abhängig von dem jeweiligen Experten, sie ist auch extrem zeitaufwendig und kann daher in Kliniken und in groß angelegten Multicenterstudien aufgrund des hohen Datenvolumens nicht eingesetzt werden (Hood et al., 2011; Hood et al., 2009). In den vergangenen 15 Jahren brach ein Wettbewerb aus, in dem Arbeitsgruppen verschiedene Schichtsegmentierungsalgorithmen entwickelten, die auf verschiedenen Ansätzen der Mustererkennung basieren und in der Lage sind, in OCT-Scans von einem OCT-Gerätehersteller eine unterschiedliche Anzahl von Netzhautschichten zu segmentieren (Fernández et al., 2005; Haeker et al., 2006; Haeker et al., 2008; Ahlers et al., 2008; Garvin et al., 2009; Yazdanpanah et al., 2011; Mishra et al., 2009; Garvin et al., 2008; Kajic et al., 2010; Chui et al., 2010; Yang et al., 2010). Zusätzlich unterscheiden sich die Algorithmen im Hinblick auf ihre Robustheit, Genauigkeit, Geschwindigkeit oder Schichtdefinition, was auf die unterschiedlichen Verfahren der Mustererkennung zurückzuführen ist. Daher führte die schnelle Entwicklung der OCT- Technologie und deren Analysealgorithmen zu einer zunehmend hohen Komplexität bei der Definition von Richtlinien und Prozeduren für die Analyseverfahren von OCT- Daten und für die Einführung von Reading Centers und Multicenterstudien (Giani et al., 2012).

#### **1.4 Ziele der Arbeit**

Das Ziel der Arbeit ist die Entwicklung eines Schichtsegmentierungsalgorithmus, welcher in der Lage ist, die intraretinalen Schichten in OCT-B-Scans von verschiedenen OCT-Geräten automatisiert zu segmentieren. Zur Entwicklung eines geräteübergreifenden Segmentierungsalgorithmus werden OCT-Daten der Geräte Stratus-OCT (Carl Zeiss, Meditec), RTVue-100 (Optovue) und Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering) herangezogen. Der Algorithmus wird in der selbstentwickelten Software DiOCTA (Device independent OCT-Analysis) bereitgestellt. DiOCTA dient dabei als Softwareplattform für geräteübergreifende OCT-Analysen. Anschließend wird die Software für die Segmentierung und Auswertung von OCT-Daten anderer Geräte erweitert werden. Mithilfe dieser Software soll es möglich sein, intraretinale Schichten in OCT-B-Scans von verschiedenen OCT-Geräten zu segmentieren und auf den Segmentierungsergebnissen basierende Schichtdicken geräteübergreifend zu bewerten und zu vergleichen. Zum Bewerten und Vergleichen der Messergebnisse werden klassische Analyse- bzw. Messverfahren wie Thickness Mapping, Thicknessprofile und ETDRS-Grid-Analyse implementiert. Des Weiteren



wird die Software mit Funktionen wie Schichtkombinierung ausgestattet. Dadurch lassen sich segmentierte Schichten individuell kombinieren, wodurch eine Vergleichbarkeit der Segmentierungsergebnisse mit den Segmentierungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen und verschiedenen OCT-Geräten gewährleistet werden soll.

Ausgehend von der Basisfunktionalität wird der Segmentierungsalgorithmus auf die Segmentierung ausgewählter retinaler Erkrankungen erweitert.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Material**

#### **2.1.1 Soft- und Hardwaretools**

##### ***2.1.1.1 Programmiersprachen und Bibliotheken***

Als Programmiersprache für die Anwendungsentwicklung wurde die Programmiersprache C++ gewählt. C++ ist eine von der ISO standardisierte höhere Programmiersprache. Sie wurde 1979 als Erweiterung der Programmiersprache C entwickelt. Die Sprache C++ wurde gewählt, da sie eine weitverbreitete, sehr effiziente und hochoptimierte Sprache ist. Aufgrund der fortgeschrittenen Optimierung ist C++ eine der schnellsten Programmiersprachen und eignet sich daher zur Verarbeitung großer Datenmengen. In der Bildverarbeitung, insbesondere bei OCT-Daten, kommen hohe Datenmengen zustande (Stroustrup, 1997).

OpenCV wurde als unterstützende Programmbibliothek für die Bildverarbeitungs- und Mustererkennungsmethoden eingesetzt. Basierend auf den Programmiersprachen C und C++ bietet sie Funktionen und Algorithmen zur Gesichtserkennung, 3-D-Funktionalität, Haar-Klassifikation und verschiedene sehr schnelle Filter (Sobel, Canny oder Gauß). Der Hauptgrund, aus dem OpenCV im Rahmen dieser Arbeit eingesetzt wurde, liegt in seiner Geschwindigkeit und in der Tatsache, dass eine große Menge dort verwendeter Algorithmen neusten Forschungsergebnissen entstammt (Bradski et al., 2008).

Die grafische Benutzeroberfläche wurde unter Verwendung des Frameworks „wxWidgets“ entwickelt. „wxWidgets“ ist ein Framework, basierend auf der Programmiersprache C++, zur Erstellung von Desktop- oder mobilen Anwendungen mit grafischer Benutzeroberfläche (GUI). „wxWidgets“ reduziert den Arbeitsaufwand für einen Programmierer bei der Entwicklung moderner Software (Smart et al., 2005).

Die Softwareentwicklung wurde aus organisatorischen Gründen auf verschiedenen Rechnersystemen durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die maßgebenden Eigenschaften der eingesetzten Workstations.

**Tabelle 1:** Gegenüberstellung der Workstations, die während der Entwicklungsphase eingesetzt wurden.

	<b>Desktop Workstation</b>	<b>Mobile Workstation (Lenovo W510)</b>
Betriebssystem	Windows 7 Professional	Windows 7 Professional
CPU	Core i7 2,8 GHz, Turbo Boost, Hyper-Threading- Technologie	Core i7 Q720 1,6 GHz, Hyper-Threading- Technologie
Arbeitsspeicher	4 GHz, DDR3, 1066 MHz Takt	4 GHz, DDR3, 1066 MHz Takt

Bei den hier verwendeten Core-i7-Prozessoren handelt es sich um Quad-Core-Prozessoren. Diese sind in der Lage, vier Prozesse parallel abzuarbeiten. Zusätzlich verfügen die Core-i7-Prozessoren über die Hyper-Threading-Technologie. Dadurch lassen sich bei Vierkernprozessoren bis zu acht Prozesse gleichzeitig abarbeiten. Dieser Vorteil kann bei der Softwareentwicklung bedacht und ausgenutzt werden, indem man zeitaufwendige Berechnungen parallelisiert. Somit erreicht man eine bessere Ausnutzung der Hardwareressourcen, was sich in der Performance der Software deutlich bemerkbar macht (Intel, 2012). Im Rahmen dieser Arbeit wurden rechenaufwendige Programmteile wie die Segmentierung der intraretinalen Schichten, B-Scan-bezogene Schichtsegmentierung, Glättung und die Berechnung der Thickness Maps parallelisiert. Zum Beispiel werden bis zu acht B-Scans eines Volume-Scans gleichzeitig segmentiert.

### **2.1.2 OCT-Geräte**

Das TD-OCT-Gerät Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) und die zwei SD-OCT-Geräte RTVue-100 (Optovue Inc., Fremont, USA) und Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) wurden in den geräteübergreifenden Vergleich an der gesunden Netzhaut involviert. Die nachfolgende Tabelle beschreibt die technischen Spezifikationen der Geräte.

**Tabelle 2:** Vergleich der verschiedenen OCT-Gerätespezifikationen. Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec), RTVue-100 (Optovue) und Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering) wurden in dieser Arbeit verwendet. TD: Time Domain, SD: Spectral Domain, SLD: Superluminescent Diode.

	<b>Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec)</b>	<b>RTVue-100 (Optovue)</b>	<b>Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering)</b>
Aufnahmeprinzip	TD-OCT	SD-OCT	SD-OCT
Lichtquelle	SLD	SLD	SLD
Scans Strahl Wellenlänge	820 nm	840 nm	840 nm
Detektor	Einzelner Detektor	Spectrometer	Spectrometer
Axialauflösung	10 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$	4 $\mu\text{m}$
Transversalaufklärung	20 $\mu\text{m}$	10-20 $\mu\text{m}$	14 $\mu\text{m}$
Maximum A-Scans pro B-Scan	512	4096	1536
Aufnahmezeit für einen Linien Scan	1.28 s	0.038 s	0.025 s
Scantiefe	2 mm	2-2.3 mm	1.9 mm
Scangeschw. (A-scans pro Sekunde)	400	26,000	40,000

### 2.1.3 Probanden-Daten

In diesem Teil der Arbeit wurden nur Daten von klinisch gesunden Probanden ohne Vorgeschichte eines Glaukoms, intraokularer Entzündungen oder neovaskulärer Störungen verwendet. Alle Probanden wurden einer klinischen Prüfung der Sehschärfe und des Gesichtsfelds unterzogen. Darüber hinaus wurden nur Probanden mit einer Myopie von weniger als 4 dpt in die Studie aufgenommen. Für die Bildgebung wurde die Pupille der Probanden nicht geweitet.

#### ***2.1.3.1 Validierung der Genauigkeit der Schichtsegmentierung***

Für die Untersuchung der Genauigkeit des automatischen Schichtsegmentierungsalgorithmus wurden 91 Einzelscans gesammelt. Alle Einzelscans waren OCT-Aufnahmen von 91 gesunden Probanden unterschiedlichen Alters. Alle Probanden wurden in der Klinik für Augenheilklinik in Gießen mit dem Spectralis-OCT der vierten Generation untersucht. In jeder Untersuchung wurde die Makula gescannt, dabei wurde ein B-Scan zentral durch die Fovea aufgenommen. Bei den Untersuchungen wurden unterschiedliche Scaneinstellungen verwendet, unter anderem variierten die Anzahl der B-Scan-Mittelungen und die Anzahl der A-Scans pro B-Scan. Die dadurch gewonnenen Bilddaten hatten somit Variationen hinsichtlich Auflösung, Bildqualität und Rauschanteil. Diese OCT-Daten wurden anschließend in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe beinhaltete 50 Datensätze. Diese Gruppe wurde herangezogen, um die Genauigkeit des Algorithmus bezüglich der Konturposition der intraretinalen Schichten zu untersuchen. Die zweite Gruppe beinhaltete 41 OCT-Datensätze. Diese Gruppe wurde herangezogen, um die Genauigkeit des Algorithmus im Hinblick auf die Schichtdickenmessungen zu untersuchen.

#### ***2.1.3.2 Reproduzierbarkeit der Schichtsegmentierung***

Die Reproduzierbarkeit des Schichtsegmentierungsalgorithmus wurde anhand von Volumenscans von zehn gesunden Probanden (Teilmenge der Daten aus der geräteübergreifenden Untersuchung) mit einer axialen Auflösung von 3,9  $\mu\text{m}$  und 25 B-Scans mit einer Distanz zwischen den B-Scans von 0,25 mm untersucht. Alle Probanden wurden drei Mal mit dem Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering) unter dem Einsatz der Verlaufsuntersuchungsfunktion des Spectralis-OCT an einem Tag untersucht. Zwischen jeder Untersuchung ruhten die Probanden 5 Minuten. Somit wurden für die Reproduzierbarkeitsuntersuchung insgesamt 30 C-Scans erhoben und mithilfe der automatischen Schichtsegmentierung ausgewertet.

#### ***2.1.3.3 Geräteübergreifende Untersuchung***

Insgesamt wurden 21 gesunde Probanden (Alter 18-45 Jahre, mittleres Alter 25 Jahre, 12 männliche und 9 weibliche Probanden) mit den drei genannten Geräten gescannt. Dabei wurde pro Proband ein Radial-Scans mit dem Stratus-OCT und dem Spectralis-OCT aufgenommen und jeweils ein C-Scan mit dem Spectralis-OCT und dem RTVue-

100. Dadurch wurden pro Proband vier Scans aufgezeichnet, was zu einer Gesamtmenge von 84 Scans führte.

**Tabelle 3:** Scaneinstellungen für die verwendeten OCT-Geräte. EMM 5: Enhanced Macula Map 5, ART: Automatic Real Time (Eye Tracking).

	<b>Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec)</b>	<b>RTVue-100 (Optovue)</b>	<b>Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering)</b>	<b>Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering)</b>
Scanprotokoll	Radial Lines	EMM5	Volume Scan,	Radial Lines
Abgedeckter Bereich	6 × 6 mm	5 × 5 mm	6 × 6 mm	6 × 6 mm
A-Scans pro B-Scan	512	668	1024	1024
B-Scans pro C-Scan	6	11 horizontal, (äußere Region)	25 horizontal	6
Intervall	30°	0.5 mm	0.25 mm	30°
Scanmittelung	-	-	10	10
Individuelle Einstellungen	-	-	ART, Scanmittelung	ART, Scanmittelung

Alle OCT-Scans wurden mit dem neuen Schichtsegmentierungsalgorithmus segmentiert. Geräteübergreifend wurden pro Proband immer die Scans desselben Auges verwendet.

## 2.1.4 Patienten-Daten

### 2.1.4.1 Retinitis pigmentosa

Die Daten der Patienten mit RP umfassten 10 Spectralis-OCT-Makula-C-Scans mit insgesamt 320 B-Scans. Der abgedeckte Bereich der C-Scans betrug 6 × 6 mm, im Median hatte jeder C-Scan 19 B-Scans mit einer Distanz zwischen den B-Scans von

0,24 mm. Das untersuchte Auge wurde zufällig gewählt. Die Daten wurden in den klinischen Untersuchungen erfasst, hatten daher eine stark variierende Qualität. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung lag zwischen 7 und 44 Jahren. Alle Datensätze wiesen typische degenerative Veränderungen der äußeren Netzhautschichten im peripheren Bereich der Makula auf. Vier der zehn Datensätze waren Aufnahmen von Patienten mit autosomal dominanter Retinitis Pigmentosa. Sechs der zehn Datensätze waren Aufnahmen von Patienten mit X-chromosomaler Retinitis Pigmentosa. Alle Datensätze wurden von der Klinik für Augenheilkunde in Gießen bereitgestellt. Das Aktenzeichen der Ethik-Kommission des Fachbereichs Med. lautet 142/12.

#### **2.1.4.2 *Morbus Stargardt***

Für die Untersuchung der Erkrankung STGD wurden 10 Spectralis-OCT-Makula-C-Scans von der Augenklinik Gießen bereitgestellt. Die Makula-C-Scans deckten einen Bereich von  $6 \times 6$  mm ab und hatten eine sehr variable Anzahl von B-Scans, die zwischen 19 und 49 B-Scans pro C-Scan mit einer Distanz zwischen den B-Scans von 0,11mm bis 0,25 mm variierte. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 12 bis 33 Jahre. Alle Patienten wiesen typische degenerative Veränderungen der äußeren Netzhautschichten in der Makula auf. Das untersuchte Auge wurde in dieser Untersuchung ebenfalls zufällig gewählt. Das Aktenzeichen der Ethik-Kommission des Fachbereichs Med. lautet 142/12.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Graphentheoretischer Ansatz zur B-Scan-Segmentierung**

Die Bestimmung der kostenoptimalen Verbindung zwischen zwei Bildpunkten, welche entlang einer Schichtkontur verlaufen, bildet die Basisoperation des Schichtsegmentierungsalgorithmus. Dazu wird das Bild in einen saarpunktspezifischen Graphen transformiert und das Schichtsegmentierungsproblem mithilfe graphentheoretischer Methoden wie der Bestimmung des kürzesten Wegs zwischen zwei Objektpunkten gelöst. Die Berechnung des saarpunktspezifischen Graphen wurde mit dem Dijkstra-Algorithmus durchgeführt. Die Grundlagen zu den kürzesten Wegen aus der Graphentheorie und zum Dijkstra-Algorithmus wurden aus Krumke et al. 2009 zusammengefasst.

### 2.2.1.1 Kürzeste Wege

Man kann sich die Aufgabe der Berechnung der kürzesten Wege wie folgt vorstellen: Ein Autofahrer befindet sich in einer Innenstadt mit vielen Einbahnstraßen. Er möchte den schnellsten Weg nach Hause finden. Das Straßennetz lässt sich als gerichteter Graph modellieren. Die Frage nach dem schnellsten Weg zwischen zwei Orten wird nun zum Wegeproblem im Graphen: Wie lautet der schnellste Weg bzw. der kürzeste Weg von A nach B? Ob es sich um den schnellsten oder den kürzesten Weg handelt, wird durch die Definition der Kosten für den jeweiligen Teilweg bestimmt. Bei den kürzesten Wegen sind die Kosten die Kilometer, bei den schnellsten Wegen ist es die Zeit. Bei der Modellierung des Straßennetzes als Graph entsprechen die Kreuzungen den Knoten, die Straßenabschnitte zwischen zwei Kreuzungen sind gerichtete Kanten, da die Straßen jeweils Einbahnstraßen darstellen. Ausgehend von diesem Modell lässt sich ein Segmentierungsproblem auch als graphentheoretisches Problem modellieren.

Ein Graph  $G = (V, E, c)$  wird definiert durch eine Menge von Knoten  $V$ , eine Menge von Kanten  $E$  und eine Kostenfunktion. Aus einem 2-D-Bild  $f(x, y)$  mit  $x \in \{0, \dots, \dots\}$  und  $y \in \{0, \dots, \dots\}$  wird ein Graph definiert durch eine Menge von Knoten  $V = \{p = (x, y)\}$ . Dabei sind  $x \in \{0, \dots, \dots\}$  und  $y \in \{0, \dots, \dots\}$  gegeben durch die Menge der Pixel, durch eine Menge von Kanten  $E = \{(p, q) \mid p, q \in V\}$  und durch die Kantenkostenfunktion  $c: E \rightarrow \mathbb{N}$ . Zwei Knoten im Graph sind verbunden, d.h., sie sind adjazent zueinander, wenn die korrespondierenden Pixel im Bild ebenfalls adjazent zueinander sind. Als Nachbarschaftsbeziehung wird die 8er-Nachbarschaft verwendet. Solch ein definierter Graph wird als Kostengraph bezeichnet und repräsentiert das Bild. Eine Kontur in dem Bild entspricht einem Pfad durch den Graphen und den damit verbundenen Kosten. Die Kosten für einen Pfad (Kontur) zwischen zwei Knoten (Bildpunkte) entsprechen der Summe aller Kosten entlang einem Pfad. Die Kosten für ein Bild müssen so definiert werden, dass entlang von Objektkonturen, in diesem Fall die Schichtkonturen, ein kostengünstiger Pfad entsteht. Wie die Kosten definiert werden, wird im Abschnitt „Statische Kosten“ beschrieben. Basierend auf dieser Beschreibung wurde das Problem der Konturfindung in ein graphentheoretisches Optimierungsproblem überführt. Dieses Problem wird mithilfe des Dijkstra-Algorithmus aus dem Bereich der kürzesten Wege in der Graphentheorie gelöst



Bei der Berechnung der kürzesten Wege unterscheidet man zwischen folgenden Typen Kürzester-Wege-Probleme:

- SPP (Single Pair Shortest Path Problem)
  - Gegeben: Gerichteter Graph  $G = (V, E, c)$  mit Kosten  $c: R \rightarrow \mathbb{R}$  sowie zwei Knoten  $s, t \in V$ .
  - Gesucht: kürzester Weg von  $s$  nach  $t$  in  $G$ .
- SSP (Single Source Shortest Path Problem)
  - Gegeben: Gerichteter Graph  $G = (V, E, c)$  mit Kosten  $c: R \rightarrow \mathbb{R}$  sowie ein Knoten  $s \in V$ .
  - Gesucht: Kürzeste Wege von  $s$  zu  $v$  für alle  $v \in V$ .
- APSP (All Pairs Shortest Path Problem)
  - Gerichteter Graph  $G = (V, E, c)$  mit Gewichten  $c: R \rightarrow \mathbb{R}$ .
  - Für jedes Paar  $u, v \in V$  ein kürzester Weg von  $u$  nach  $v$ .

Für die Lösung des Problems der Schichtsegmentierung wurde das SSP-Problem verwendet; daher wird es auch in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

#### 2.2.1.1.1 Länge eines Wegs, Distanz

Gegeben sei  $G = (V, E, c)$  als ein Graph und  $c: R \rightarrow \mathbb{R}$  als eine Gewichtungsfunktion. Die Länge  $c(P)$  eines Weges  $P = (v_0, r_1, v_1, \dots, r_k, v_k)$  in  $G$  ist definiert durch:

$$c(P) := \sum_{i=1}^k c(r_i)$$

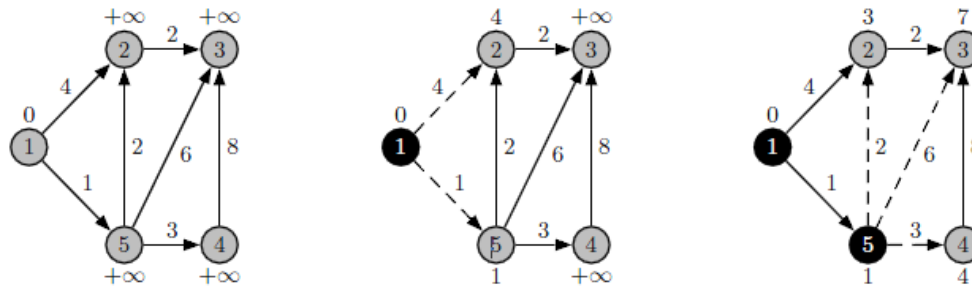
Die Distanz zwischen zwei Knoten  $u, v \in V$  bezüglich der Kostenfunktion  $c$  wird definiert durch:

$$\text{dist}_c(u, v, G) := \inf \{c(P) : P \text{ ist ein Weg in } G \text{ von } u \text{ nach } v\}.$$

Die Distanz ist abhängig von dem zugrunde liegenden Graphen und der Kostenfunktion  $c$ . Beweise und weitere grundlegende Eigenschaften kürzester Wege, wie zum Beispiel Kreise bei der Berechnung kürzester Wege, sind in Krumke et al. 2009 beschrieben. Weitere Definitionen und Möglichkeiten werden hier nicht erwähnt, da sie für das grundlegende Verständnis dieser Arbeit nicht notwendig sind.

### 2.2.1.2 Berechnung des saarpunktspezifischen Graphen nach Dijkstra

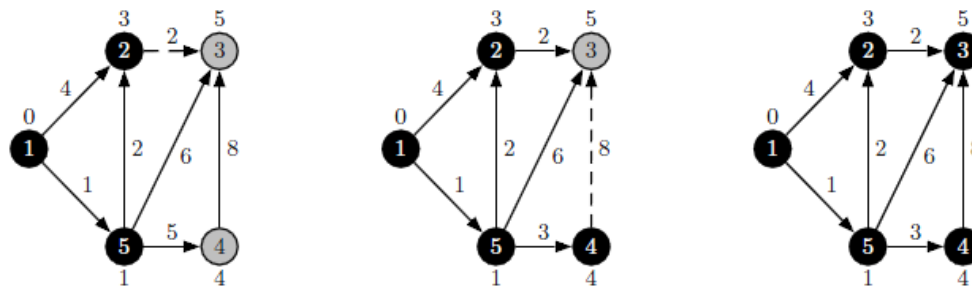
Mit dem Algorithmus von Dijkstra wird das SSP-Problem der kürzesten Wege gelöst. Es werden also alle kürzesten Wege von einem Startknoten  $s$ , auch Saarpunkt genannt, zu allen anderen Knoten gesucht. Da bekannt ist, dass der Dijkstra-Algorithmus bei negativen Kantenkosten nicht funktioniert, wird im Vorfeld angenommen, dass  $c(r) \geq 0$  für alle  $r \in R$  ist. Zusätzlich wird angenommen, dass alle Ecken von  $s$  aus erreichbar sind. Im Verfahren wird eine Menge  $PERM \subseteq V$  von „permanent markierten“ Knoten definiert, d.h. von Knoten  $v$ , für die bereits  $d[v] = \text{dist}_c(s, v)$  berechnet wurde. Zur Initialisierung des Verfahrens wird der Saarpunkt in die Menge  $PERM$  mit den Kosten  $d[s] = 0$  eingefügt. In jeder anschließenden Iteration wird ein Knoten  $u$  aus der Prioritätsschlange  $Q := V \setminus PERM$  mit dem minimalen Schlüsselwert  $d[u]$  entfernt und der Menge  $PERM$  hinzugefügt. Die Menge  $PERM$  beinhaltet alle Knoten, zu denen ein kürzester Weg von Saarpunkt  $s$  gefunden wurde. Die Menge  $Q$  enthält somit alle Knoten, zu denen ein Weg mit gewissen Kosten existiert. Es ist jedoch unbekannt, ob es sich um den kürzesten Weg zum Saarpunkt  $s$  handelt. Die Menge  $Q$  wird dynamisch verwaltet, d.h., im Laufe des Algorithmus werden Knoten in die Menge  $Q$  aufgenommen und auch entfernt, bis der Algorithmus terminiert. Der Algorithmus von Dijkstra terminiert, wenn für alle  $v \in V$  gilt  $d[v] = \text{dist}_c(s, v)$  oder wenn die Menge  $PERM = V$ . Der entstehende Graph  $G$  ist ein Baum kürzester Wege bezüglich Saarpunkt  $s$ .



a: Initialisierung, die Startecke ist die Ecke 1. Wir haben  $PERM = \emptyset$ .

b: Die Ecke 1 wird als Minimum aus der Prioritätsschlange entfernt, mit der  $Q := V \setminus PERM$  verwaltet wird. Für alle Nachfolger werden die Distanzmarken  $d$  mittels TEST korrigiert.

c: Die Ecke 5 wird als Minimum aus der Prioritätsschlange entfernt und  $PERM$  hinzugefügt. Dabei wird unter anderem die Distanzmarke der Ecke 2 von 4 auf 3 verringert.



d: Die Ecke 2 wird aus der Schlange entfernt.

e: Die Ecke 4 wird aus der Schlange entfernt. Die Distanzmarke der Ecke 3 wird dabei nicht verringert, da  $4 + 8 > 5$  gilt.

f: Die Ecke 3 wird als Minimum aus der Prioritätsschlange entfernt. Danach terminiert der Algorithmus, da  $PERM = V$  (und die Schlange leer) ist.

**Abbildung 15:** Schrittweise Darstellung der Funktionsweise des Dijkstra-Algorithmus. Die Kreise sind die Knoten (Ecke). Die Zahlen an den Knoten bezeichnen die Distanz. Die schwarz gefärbten Knoten sind Knoten in der Menge  $PERM$ . Die in der aktuellen Iteration getesteten Kanten sind gestrichelt gezeichnet. Abbildung modifiziert nach (Krumke et al., 2009).

### 2.2.1.3 Implementierung des Dijkstra-Algorithmus

Im Algorithmus von Dijkstra wird die Menge  $V \setminus PERM$ , d.h. die Menge der noch nicht permanent markierten Knoten, mit endlichen Schlüsselwerten in einer Prioritätsschlange  $Q$  verwaltet. Die nachfolgende Abbildung zeigt eine Pseudocodevariante des Dijkstra-Algorithmus.

## Dijkstra( $G, c, s$ )

**Input:** Ein Platzhalter für den gerichtete Graph  $G$  in Adjazenzlistendarstellung,  
ein

nichtnegative Kostenfunktion  $c: R \rightarrow \mathbb{R}_+$  und einen Saatpunkt  $s \in V$ .

**Output:** Für alle  $v \in V$  die Distanz  $d[v] = \text{dist}_c(s, v)$  sowie ein  
Saatpunktspezifischer  
Graph  $G$  (ein Baum kürzester Wege)

```

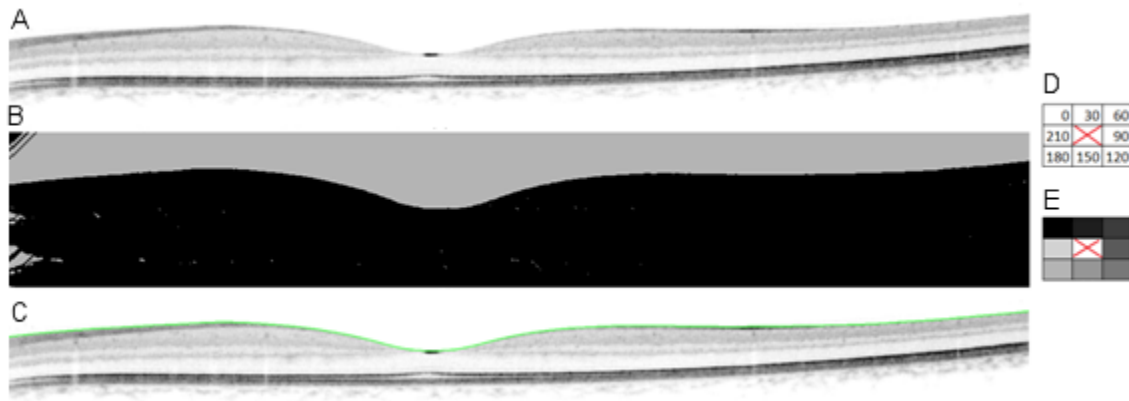
1. INIT( $G, s$ )
2.  $PERM := \emptyset$            {  $PERM$  ist die Menge der „permanent markierten“ Ecken }
3.  $Q := \text{MAKE}()$            { Erzeuge eine leere Prioritätsschlange }
4. INSERT( $Q, s$ )           { Füge  $s$  mit Schlüsselwert  $d[s] = 0$  in die Schlange ein }
5. while  $|PERM| < n$  do
6.    $u := \text{EXTRACT\_MIN}(Q)$ 
7.    $PERM := PERM \cup \{u\}$ 
8.   for all  $v \in \text{Adj}[u] \setminus PERM$  do
9.     if  $d[v] = +\infty$  then           {  $v$  ist noch nicht in  $Q$  enthalten }
10.      INSERT( $Q, v$ )           { Füge  $v$  neu in  $Q$  ein }
11.      trage eine gerichtete Kante von  $v$  nach  $u$  im Graph  $G$  ein
12.      Prüfe den Pfeil  $(u, v)$  mittels  $\text{TESTE}(u, v)$ . Wenn dabei
         $d[v]$  auf  $d[u] + c(u, v)$  herabgesetzt wird, dann führe
         $\text{DECREASE\_KEY}(Q, v, d[u] + c(u, v))$  aus.
13.      trage eine gerichtete Kante von  $v$  nach  $u$  im Graph  $G$  ein
14. return  $d[]$  und  $G_\pi$            {  $G_\pi$  wird durch die Vorgängerzeiger  $\pi$  aufgespannt }
```

**Abbildung 16:** Pseudocode des Dijkstra-Algorithmus zum Berechnen des saatpunktspezifischen Graphen. (Krumke et al., 2009)

Die ersten vier Schritte dienen zur Initialisierung des Algorithmus, dabei wird im ersten Schritt (Abb. 16.1) ein Graph  $G$  mit dem Saatstart  $s$  erstellt. Die Menge  $PERM$  ist zu Beginn leer (Abb. 16.2). Zusätzlich wird eine leere Prioritätsschlange erstellt (Abb. 16.3); anschließend wird der Startknoten in die Prioritätsschlange  $Q$  mit dem Kostenwert (Schlüsselwert) 0 aufgenommen. Als Schlüsselwert wird in der Regel der Kostenwert (Distanz)  $d[v] = \text{dist}_c(s, v)$  zwischen  $s$  und einem betrachteten Knoten  $v$  verwendet. Der fünfte Schritt beschreibt die Terminierungsbedingung für den Dijkstra-Algorithmus (Abb. 16.5). In diesem Fall bedeutet das, dass der Code innerhalb der While-Schleife so lange wiederholt wird, wie die Anzahl der Knoten in der Menge  $PERM$  kleiner ist als die Anzahl aller Knoten. Das heißt, solange nicht alle Knoten permanent markiert sind, terminiert der Algorithmus nicht. Im ersten

Berechnungsschritt wird der Knoten mit dem minimalen Schlüsselwert  $u$  aus der Queue  $Q$  extrahiert (Abb. 16.6). Im zweiten Berechnungsschritt wird der Knoten  $u$  permanent markiert (Abb. 16.7). Als nächste Operation werden alle Knoten in der Nachbarschaft, also alle Knoten, die durch eine gerichtete Kante mit dem Knoten  $u$  verbunden sind, betrachtet (Abb. 16.8). Für jeden Nachbarknoten  $v$  von  $u$ , der nicht permanent markiert wurde, wird überprüft, ob der Knoten in der Prioritätsschlange mit einem Schlüsselwert aufgenommen wurde (Abb. 16.9). Wenn der Knoten  $v$  nicht in der Prioritätsschlange enthalten ist, wird dieser Knoten in die Prioritätsschlange mit seinem Schlüsselwert aufgenommen (Abb. 16.10). Diese Operation bewirkt, dass noch nicht betrachtete Knoten in der verwalteten Prioritätsschlange mit einem Schlüsselwert aufgenommen und anhand ihres Schlüssels früher oder später als Knoten mit minimalem Schlüsselwert aus der Queue extrahiert werden (Abb. 16.6). Nach Aufnahme in die Prioritätsschlange wird im saarpunktspezifischen Graphen eine gerichtete Kante von  $v$  nach  $u$  eingetragen (Abb. 16.11). Ist der Wert bereits in der Prioritätsschlange enthalten, wird überprüft, ob  $d[v]$  auf  $d[u] + c(u, v)$  herabgesetzt werden können (Abb. 16.12). Das bedeutet, es wird geprüft, ob der bisherige Weg von  $s$  nach  $v$  mit dem Kostenwert  $d[v]$  kostengünstiger ist als der Weg über den Knoten  $u$ . Ist dies nicht der Fall, wird der Schlüssel für den Knoten  $v$  auf  $d[u] + c(u, v)$  herabgesetzt und eine gerichtete Kante von  $v$  nach  $u$  eingetragen. Dies bedeutet, dass der Weg von Knoten  $s$  nach Knoten  $v$  über Knoten  $u$  kostengünstiger ist als der bisherige Weg.

Die hier genannten Schrittfolgen werden so lange wiederholt, bis alle Knoten permanent markiert wurden. Das Ergebnis des Dijkstra-Algorithmus liefert einen Graphen (saarpunktspezifischer Graph), der alle kürzesten Wege vom Saarpunkt zu allen Knoten enthält. Solch ein Graph wird auch als „Baum kürzester Wege“ bezeichnet und enthält als Wurzelement den Saarpunkt. Der saarpunktspezifische Graph  $G$  kann visualisiert werden, indem man die Kantenrichtung farbkodiert in eine Matrix einträgt (Abb. 17 b).



**Abbildung 17:** SSP-Problem gelöst mit dem Dijkstra-Algorithmus. (A) Original Makula-B-Scans zentral durch die Fovea. (B) Visualisierter saarpunktspezifischer Graph. Die Pixel sind Knoten, die Pixelgrauwerte repräsentieren die Richtung der Kante. Alle Kanten weisen in Richtung des Pfades mit den geringsten Kosten. (C) Extrahierte Kontur zwischen dem Glaskörper und NFL (Pfad mit den geringsten Kosten (kürzester Weg)). (D) Pixelwerte im saarpunktspezifischen Graph. (E) Grauwertkodierung der Kantenrichtung, korrespondierend zu den numerischen Werten in (D). Das rote „X“ in d und e steht für den aktuell betrachteten Pixel, von dem aus die Nachbarschaftsbeziehung betrachtet wird. SSP: Single Source Shortest Path, NFL: Nervenfaserschicht.

Im Hinblick auf die Laufzeit spielt die Verwaltung der Prioritätsschlange eine entscheidende Rolle. Die Operationen MAKE, INSERT, MINIMUM, EXTRACT\_MIN und DECREASE\_KEY sind Verwaltungsoperationen für die Prioritätsschlange. Für die Implementierung können verschiedene Datenstrukturen eingesetzt werden. Mögliche Datenstrukturen sind z.B. Array, d-närer Heap, Fibonacci-Heap oder Dial-Queue. Nicht alle Operationen sind kritische Operationen bezüglich der Komplexität. In den meisten Fällen ist EXTRACT\_MIN die kritische Operation. Die Wahl der Datenstruktur spielt eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Komplexität und schließlich auf die Laufzeit des Dijkstra-Algorithmus. Das Ziel bei der Auswahl der Datenstrukturen sollte sein, eine lineare Komplexität des Algorithmus zu erreichen. Die Wahl einer ungünstigen Datenstruktur kann eine logarithmische, quadratische oder auch exponentielle Komplexität des Algorithmus nach sich ziehen, was bedeutet, dass in Abhängigkeit von der Eingabe die Anzahl der Rechenschritte für die Berechnung des saarpunktspezifischen Graphen logarithmisch, quadratisch oder sogar exponentiell ansteigt. Dies wiederum führt zu einer extrem langen Laufzeit. Beim Dijkstra-Algorithmus ist jeder Schlüsselwert die Länge eines (elementaren) Weges. Ein Schlüsselwert ist aus dem Bereich  $\{0, 1, \dots, nC\}$  mit  $C = \max \{c(e) : e \in E\}$ . Die nachfolgende Tabelle stellt die Komplexität des Dijkstra-Algorithmus bei Wahl unterschiedlicher Strukturen dar.

Operation	Array	$d$ -närer Heap	Fibonacci-Heap	Dial-Queue (modifiziert)
MAKE	$\mathcal{O}(n)$	$\mathcal{O}(1)$	$\mathcal{O}(1)$	$\mathcal{O}(C)$
INSERT	$\mathcal{O}(1)$	$\mathcal{O}(\log_d n)$	$\mathcal{O}(1)$	$\mathcal{O}(1)$
MINIMUM	$\mathcal{O}(n)$	$\mathcal{O}(1)$	$\mathcal{O}(1)$	$\mathcal{O}(1)$
EXTRACT-MIN	$\mathcal{O}(n)$	$\mathcal{O}(d \cdot \log_d n)$	$\mathcal{O}(\log n)$	$\mathcal{O}(C)$
DECREASE-KEY	$\mathcal{O}(1)$	$\mathcal{O}(\log_d n)$	$\mathcal{O}(1)$	$\mathcal{O}(1)$
Dijkstra	$\mathcal{O}(n^2)$	$\mathcal{O}(m \log_d n)$ für $d = \max\{2, \lceil \frac{m}{n} \rceil\}$	$\mathcal{O}(m + n \log n)$	$\mathcal{O}(D + m)$

**Abbildung 18:** Zeitkomplexität der Prioritätsschlangen-Operationen bei verschiedenen Implementierungen sowie die daraus resultierenden Laufzeiten des Algorithmus von Dijkstra. Die Dial-Queue ist nur für ganzzahlige Kostenwerte anwendbar:  $C = \max\{c(r): r \in R\}$ . Ferner ist  $D \leq nC$  eine beliebige obere Schranke für  $\max\{dist_c(s, v): v \in V\}$ , also für die maximale Distanz von  $s$  zu einem Knoten in  $V$ . Abbildung aus (Krumke et al., 2009)

Für die Dial-Queue ergibt sich ein entscheidender Vorteil gegenüber anderen Datenstrukturen. Durch den Einsatz der Dial-Queue kann eine lineare Laufzeitkomplexität erreicht werden. Bei der direkten Umsetzung mithilfe der Dial-Queue würde der Algorithmus eine Zeitkomplexität von  $\mathcal{O}(m + n^2C)$  besitzen und  $nC + 1$  doppelt verkettete Listen benötigen. Durch eine Modifikation lässt sich eine Zeitkomplexität von  $\mathcal{O}(D + m)$  erreichen und gleichzeitig der Speicherbedarf auf  $C + 1$  Listen senken. Jedoch ergeben sich für den Einsatz der Dial-Queue einige Einschränkungen. Die Kostenfunktion darf nur positive Werte enthalten. Diese Einschränkung ist jedoch eine Voraussetzung für den Dijkstra-Algorithmus, da er bei negativen Kostenwerten nicht funktioniert. Zusätzlich müssen die Kostenwerte ganzzahlig sein, da diese zum Adressieren der Queue verwendet werden. Wie die Dial-Queue-Variante des Dijkstra-Algorithmus funktioniert, ist in Krumke et al., 2009 beschrieben.

### 2.2.2 Statistische Methoden

MedCalc (<http://www.medcalc.org>) und Matlab Statistics Toolbox (Matworks, Massachusetts, USA) wurden als statistische Software eingesetzt.

Alle ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test getestet, um die Normalität der Schichtdickenverteilung zu evaluieren. Der gepaarte T-Test und der Zweistichproben-T-Test wurden eingesetzt, um die Mittelwerte der Stichprobe von zwei Gesamtheiten auf ihre Gleichheit zu überprüfen. Ein P-Wert

geringer als 0.05 verdeutlicht einen statistisch signifikanten Unterschied. Die Blant-Altman-Methode mit einem Limit der Übereinstimmung von einer Standardabweichung wurde ebenfalls eingesetzt, um Schichtdickenunterschiede zwischen zwei OCT-Geräten zu untersuchen. Darüber hinaus wurden in den Tagesmessungen der Reproduzierbarkeitsanalyse der Koeffizient der Variation (CV) und die Intra-Klassen-Korrelation (ICC) eingesetzt, um zum einen die Variabilität der Verteilung und zum anderen die Übereinstimmung zwischen zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen zu bewerten.

### **2.2.3 ThicknessMapping**

Die Thickness-Mapping-Software wurde zusätzlich zum Schichtsegmentierungsalgorithmus entwickelt. Diese dient zum Visualisieren von Schichtdicken gemessen an einem C-Scan bzw. Radial-Scan. Die Grundfunktionalität des Thickness Mapping besteht darin, die Schichtdickeninformationen aus benachbarten B-Scans zu interpolieren, um so die fehlenden Informationen zwischen den B-Scans zu rekonstruieren. Anschließend werden die Informationen über die Netzhautdicke farbkodiert auf dem Fundusbild dargestellt. In dieser Arbeit wurde als Interpolationsmethode die „Lineare Interpolation“ verwendet. Im Gegensatz zu der Software der OCT-Gerätehersteller ist unsere Software nicht begrenzt auf die Berechnung der Thickness Map für die gesamte Netzhaut; sie ist in der Lage, die Thickness Maps für alle segmentierten Schichten und für die Scanprotokolle Volume Scan (Spectralis-OCT), Radial Scan (Stratus-OCT, Spectralis-OCT) oder EMM5 (RTVue-100) der verschiedenen Gerätehersteller zu berechnen.

### **2.2.4 ETDRS-Grid-Analyse**

Basierend auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) dient die ETDRS-Grid zur Analyse der Thickness Map im Bereich der Makula. Sie besteht aus drei konzentrischen Kreisen mit einem Durchmesser von 1,3 und 6 mm. Die äußeren Kreise unterteilen sich jeweils in vier Sektoren, temporal, superior, nasal und inferior. Der zentrale 1-mm-Sektor repräsentiert den Foveabereich. Durch diese Unterteilung ergeben sich neun ETDRS-Grid-Sektoren, durch die die Netzhaut, basierend auf der Thickness Map, sektorbezogen vermessen werden kann. Die Berechnung der sektorspezifischen mittleren Schichtdicke erfolgt auf Basis der Schichtsegmentierung. Alle A-Scan-bezogenen Schichtdicken, die mit einem Sektor korrelieren, werden über



den gesamten Sektor gemittelt, wodurch sich ein sektorspezifischer Schichtdickenmittelwert ergibt.

Diese Form der Analyse wurde bereits in den kommerziellen Softwareverfahren der verschiedenen OCT-Geräte wie Spectralis-OCT oder Stratus-OCT implementiert. Jedoch ist diese auf die Analyse der gesamten Netzhaut begrenzt. Die in dieser Arbeit implementierte ETDRS-Grid-Analyse ist in der Lage, die sektorspezifische Schichtdicke für jede segmentierte Netzhautschicht zu berechnen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Schichtsegmentierung

Das Problem der Konturfindung wurde in ein graphentheoretisches Optimierungsproblem transformiert. Die Bestimmung der kosteneffektivsten Verbindung zwischen zwei Konturpunkten, welche entlang einer Objektkontur verläuft, bildet die Basisoperation der vorgestellten Methode. Zur Bestimmung des kostenoptimalen Pfades, korrespondierend mit den Objektkonturen, wurde eine Kostenfunktion definiert, die entlang von Objektkonturen geringe Kosten aufweist. Die Kostenfunktion besteht aus zwei linear kombinierten Komponenten. Die erste Komponente ist der axiale Gradient, die zweite Komponente ein binäres Bild. Beide Komponenten wurden nach der folgenden Formel zu einer Kostenfunktion zusammengefasst:

$$c_{static}(p, q) = w_{gradient} * c_{gradient}(q) + w_{binary} * c_{binary}(q)$$

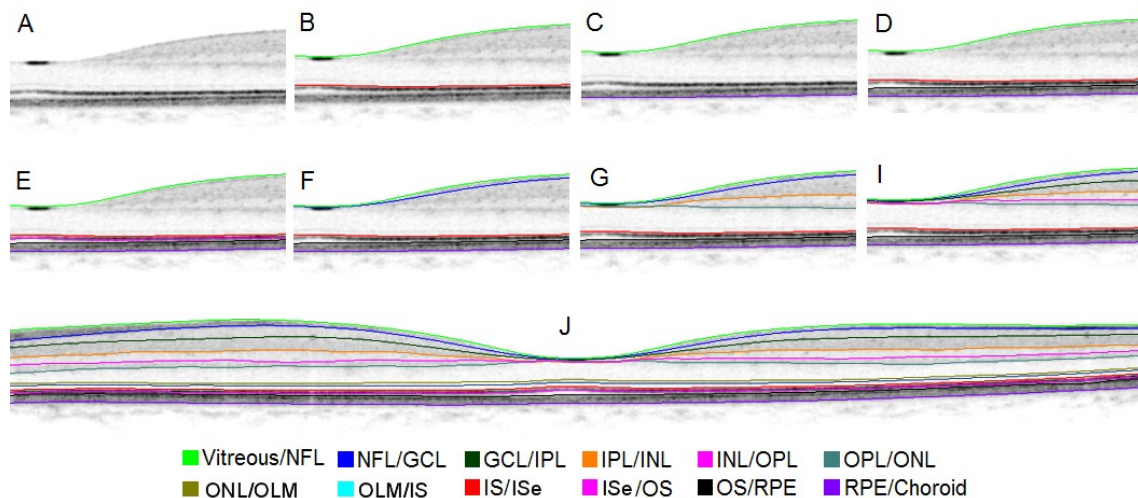
Mit  $c_{static}(p, q)$  Kostenwert zwischen zwei benachbarten Pixeln  $p$  und  $q$  ist  $w_{gradient}, w_{binary} \in [0,1]$  die Gewichtung jeder Kostenkomponente und  $c_{gradient}(q), c_{binary}(q)$  der Kostenwert zu einem benachbarten Pixel  $q$ . Die Gewichtung jeder Kostenkomponente wurde äquivalent gewählt (0.5).

Die Kostenfunktion wurde unter Verwendung des Dijkstra-Algorithmus (Handels et al., 2009; Krumke et al., 2009) in einen saarpunktspezifischen Graphen transformiert. In diesem Ansatz des Dijkstra-Algorithmus wurde die Adjazenzlistendarstellung für den saarpunktspezifischen Graphen gewählt. Weil der Algorithmus nur natürliche Zahlen als Kantengewichte verwendet, kann die Adjazenzliste direkt mit den Kantengewichten adressiert werden. Diese Vorgehensweise führt zu einer signifikanten Verbesserung in der Ausführungszeit (Krumke et al., 2009). Der daraus resultierende saarpunktspezifische Graph beschreibt die kosteneffektivsten Verbindungen vom Saarpunkt (Pixel) zu jedem anderen Pixel.

Der Segmentierungsprozess selbst ist iterativ. In jeder Iteration wird die Schichtkontur mit der höchsten vorkommenden Reflektivität extrahiert und der Raum für weitere Extraktionsschritte und Graphenberechnungen verkleinert. Die Kostenfunktion und der Segmentierungsprozess werden im Anhang „Ergebnisse“ genauer beschrieben.

Um einen gezackten Konturverlauf zu vermeiden, werden die Schichtkonturen unter Verwendung des Cubic-Spline-Curve-Fitting-Verfahrens geglättet (Loan, 1997). Die Parameter für das Glättungsverfahren variieren in Abhängigkeit von der Schichtkontur. Für die Konturen NFL/GCL und GCL/IPL wurden die Werte  $M = 100$  und  $\rho = 3$  genutzt, da diese Konturen in ihrem Verlauf stärker variieren. Für die restlichen Konturen wurden die Werte  $M = 100$  und  $\rho = 1$  verwendet.

Der Algorithmus segmentiert elf Netzhautschichten innerhalb eines Spectralis-OCT-B-Scans (Abb. 19). Darüber hinaus segmentiert der Algorithmus bis zu neun Netzhautschichten in Stratus-OCT- (Carl Zeiss Meditec), 3 D-OCT 1000- (Topcon) und RTVue-100 (Optovue)-B-Scans. Während der Segmentierung wird jede Kontur anhand der Kostenfunktion bestimmt.



**Abbildung 19:** Visualisierung des iterativen, Elf-Schichten-Segmentierungsprozesses. (A) Original Fovea B-Scan. (B) Erster Segmentierungsschritt. Extraktion der Konturen zwischen Glaskörper/ILM und zwischen IS/ISe. (C) Zweiter Segmentierungsschritt. Extraktion der Kontur zwischen RPE/Choroid. (D) Dritter Segmentierungsschritt. Extraktion der Kontur zwischen OS/RPE (E) Vierter Segmentierungsschritt. Extraktion Kontur zwischen ISe/OS. (F) Fünfter Segmentierungsschritt. Extraktion der Kontur zwischen NFL/GCL. (G) Sechster Segmentierungsschritt. Extraktion der Konturen zwischen IPL/INL und OPL/ONL. (H) Siebter Segmentierungsschritt. Extraktion der Konturen zwischen GCL/IPL und INL/OPL. (I) Letzter Segmentierungsschritt. Extraktion der Konturen zwischen ONL/OLM und OLM/IS. (J) Segmentierungsergebnis der Elf-Schichten-Segmentierung. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. (Abbildung erstellt mit DiOCTA)

### **3.1.1.1 Lösen des Schichtsegmentierungsproblems**

Nachdem die Kostenfunktion zu Beginn jedes Segmentierungsschritts berechnet wurde, beginnt der Dijkstra-Algorithmus das graphentheoretische Optimierungsproblem zu lösen und die Objektkontur zu extrahieren. Für die Lösung des Single-Source-Shortest-Path-Problems benötigt der Dijkstra-Algorithmus einen Startpunkt, dieser wird auch Saatpunkt genannt. Der Saatpunkt wurde modifiziert nach der Methode von Chui und Kollegen (Chui et al., 2010) definiert. Zwei zusätzliche Spalten werden zum B-Scan hinzugefügt, eine Spalte auf der linken Seite des B-Scans und eine Spalte auf der rechten Seite des B-Scans. Die zusätzlichen Spalten werden mit dem Kostenwert Null belegt. Als Saatpunkt wurde anschließend der Punkt in der oberen linken Ecke definiert. Anhand des Saatpunktes wird der saatpunktspezifische Graph berechnet. Anschließend beginnt die Konturextraktion in der rechten unteren Ecke.

Wie bereits erwähnt, ist die Extraktion der Schichtkonturen ein iterativer Prozess. In jeder Iteration wird eine Schichtkontur extrahiert und anschließend die Kostenfunktion für den nächsten Schritt vorbereitet. Im ersten Schritt ist das Ziel der Segmentierung, die obere und untere Kontur der gesamten Netzhaut zu segmentieren. Jedoch sind die am stärksten reflektierten Konturen im OCT-Bild die Konturen Vitreous/NFL und OS/ISe. Daher beschränkt sich der erste Segmentierungsschritt auf die Segmentierung der beiden genannten Konturen. Nachdem die Konturen erstmalig segmentiert wurden, wird überprüft, ob die Konturen sich in ihrem Verlauf kreuzen. Ist dies der Fall, wird eine Trennlinie zwischen den beiden Konturen berechnet. Unterhalb der Trennlinie wird die Kontur OS/ISe, oberhalb der Trennlinie die Kontur Vitreous/NFL extrahiert. Wenn die Konturen sich nicht kreuzen, war der erste Schritt der Segmentierung erfolgreich.

Danach extrahiert der Algorithmus ein Teilbild, ausgehend von der Kontur IS/ISe, bis zum unteren Ende des Bildes. Das Ziel dieses Schrittes ist die Reduktion der Berechnungszeit der Kostenfunktion und des Dijkstra-Algorithmus für weitere Segmentierungsschritte. In diesem Teilbild wird die Kontur RPE/Choroid extrahiert. Als Ergebnis der ersten beiden Berechnungsschritte wird die obere und untere Begrenzung der Netzhaut definiert, welche durch die Konturen Vitreous/NFL und RPE/Choroid bestimmt ist.

Nachdem die Segmentierung der gesamten Netzhaut erfolgreich war, segmentiert der Algorithmus die hyperreflektiven Konturen NGL/GCL, IS/ISe, ISe/OS und OS/RPE.

Der Algorithmus beginnt mit der Extraktion der Kontur IS/ISe und OS/RPE. Auf Basis der bereits segmentierten Konturen Vitreous/NFL und RPE/Choroid wird ein neues Teilbild extrahiert. Die Kosten entlang den Grenzen, die bereits identifiziert sind, werden mit sehr hohen Kostenwerten abgedeckt, dadurch wird eine mögliche Re-Identifikation verhindert. Während der Extraktion der Konturen kann es vorkommen, dass der Single-Source-Shortest-Path-Algorithmus von der eigentlichen Kontur abweicht. Die Konturen IS/ISe und OS/RPE kreuzen sich dann. Dies geschieht, wenn die Kontur OS/RPE stellenweise stärker reflektiert wird als die Kontur IS/ISe. In solchen Situationen wird die Trennlinientechnik angewandt, um die robuste Segmentierung der genannten Konturen zu gewährleisten.

Auf Grundlage der Segmentierung der beiden Konturen IS/ISe und OS/RPE wird ein neues Teilbild für weitere Segmentierungsschritte extrahiert. Die nächste stark reflektierende Kontur ist die Kontur NFL/GCL, die eine Ausnahme darstellt. Nasal zur Makula ist diese Kontur stark reflektierend, temporal zur Makula die Kontur hingegen nur schwach reflektierend. Für eine robuste Extraktion dieser Kontur wird das Suchgebiet temporal und zentral (Fovea) bis auf 20  $\mu\text{m}$  begrenzt. Nasal wird keine Einschränkung vorgenommen. Diese Einschränkung ist notwendig, um zu vermeiden, dass der Algorithmus auf die Kontur IPL/INL springt. Anschließend wird die Kontur NFL/GCL extrahiert.

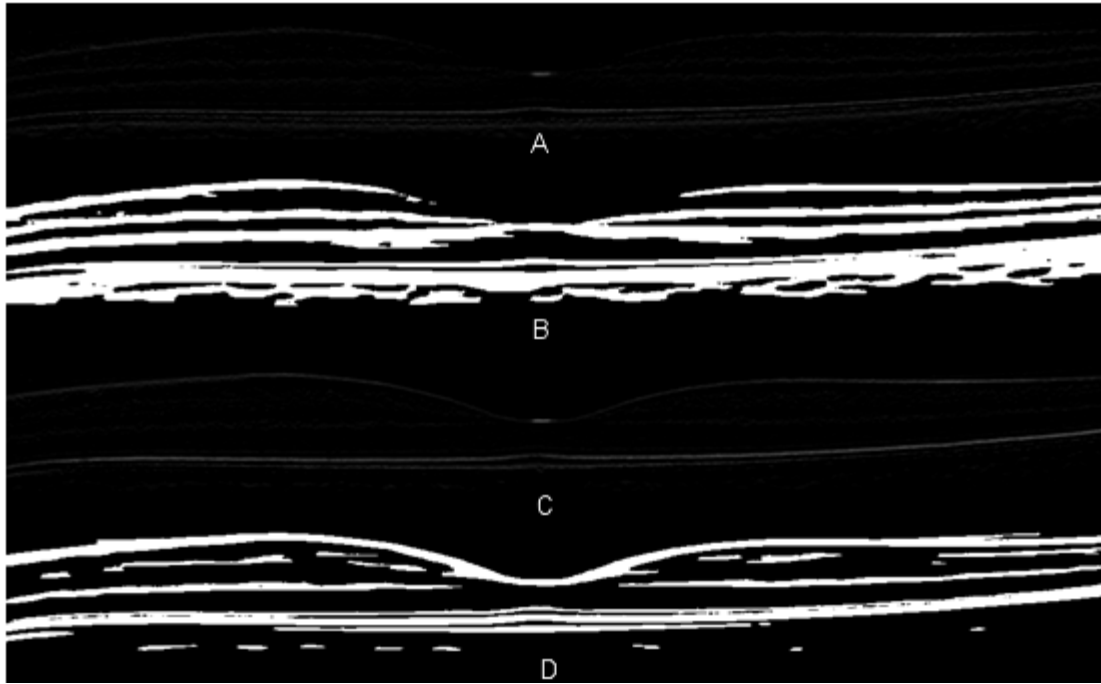
Als Nächstes werden die schwach reflektierenden Begrenzungen GCL/IPL, IPL/INL, INL/OPL, ONL/OLM und OLM/IS extrahiert. Der Algorithmus beginnt mit der Segmentierung der beiden Konturen IPL/INL und OPL/ONL. Der Bereich für die Berechnung des saarpunktspezifischen Graphen wird durch die Konturen NFL/GCL und IS/ISe begrenzt.

In den nachfolgenden Schritten wird die Kontur GCL/IPL innerhalb der beiden Konturen NFL/GCL und IPL/INL extrahiert. Die Kontur INL/OPL wird zwischen den beiden Konturen IPL/INL und INL/OPL extrahiert. Im vorletzten Schritt extrahiert der Algorithmus die Kontur ONL/OLM innerhalb der Konturen OPL/ONL und IS/ISe. Als Letztes wird die Kontur OLM/IS innerhalb der Konturen ONL/OLM und IS/ISe extrahiert.

### **3.1.1.2 Statische Kostenfunktion**

Um einen optimalen Kosten-Pfad entsprechend den Objektgrenzen zu finden, wurde eine Kostenfunktion definiert, die geringe Kosten entlang den Objektgrenzen aufweist. Die Definition der Kostenfunktion ist eine wichtige Komponente bei der Bestimmung der Schichten unterschiedlicher Intensität. Im Allgemeinen können Schichten in einem OCT-Bild durch die Regel, dass eine dunkle Schicht immer benachbart zu einer hellen Schicht angeordnet ist, definiert werden. Aus diesem Grund wurde der Gradient als Kostenfunktion, vorgeschlagen von Mortensen und Barrett, modifiziert (Barrett et al., 1997). Der axiale Gradient wurde berechnet und die Kostenfunktion in zwei Komponenten gespalten, den "Übergang von dunkel nach hell" entsprechend dem positiven Gradienten und den "Übergang hell bis dunkel" gemäß dem negativen Gradienten. Darüber hinaus wurden die Kostenfunktionen im Bereich von 0 bis 255 normiert. Die erste Kosten-Funktion "Übergang dunkel zu hell" entspricht den Konturen zwischen NFL/GCL, IPL/INL, OPL/ONL, OLM/IS, ISe/OS und RPE/Aderhaut. Die zweite Kostenfunktion "Übergang hell bis dunkel" entspricht den Konturen zwischen Glaskörper/NFL, GCL/IPL, INL/OPL, ONL/IS, OLM/ISe und OS/RPE.

In dieser Arbeit wurde der binarisierte axiale Gradient als zusätzlicher Kostenterm verwendet. Im ersten Schritt wurde das Grauwertbild mit einem großen Mittelwertfilter (30 Pixel) in der horizontalen (x)-Dimension und 3 Pixel in vertikaler (y)-Dimension geglättet. Das gemittelte Ergebnis wurde mit einem  $5 \times 5$ -Medianfilter weiterverarbeitet. Aus dem vorverarbeiteten Bild wurde der axiale Gradient berechnet und anschließend in die Komponenten „Übergang hell zu dunkel“ und „Übergang dunkel zu hell“ zerlegt. Beide Komponenten wurden mit der Hysteresis-Segmentierung binarisiert. Bei der „Hell-Dunkel-Übergang“-Komponente benutzte ich als hohe Schwelle den Grauwert 28 und als niedrige Schwelle den Grauwert 10. Bei der „Dunkel-Hell-Übergang“-Komponente wurde als hohe Schwelle der Grauwert 10 und als niedrige Schwelle der Grauwert 5 verwendet. Der zusätzliche Kostenterm diente als Stabilisator und verringerte Segmentierungsfehler, die auf inhomogene Konturausprägungen zurückzuführen sind. Die folgende Abbildung zeigt die jeweiligen statischen Kostenfunktionen.



**Abbildung 20:** Visualisierung der Kostenfunktion, die in dieser Arbeit verwendet wurde. (A) „dunkel zu hell Übergang“-Gradient normalisiert. (B) geglätteter, normalisierter, binarisierte „dunkel zu hell Übergang“-Gradient. (C) „hell zu dunkel Übergang“-Gradient normalisiert. (D) geglätteter, normalisierter, binarisierte „hell zu dunkel Übergang“-Gradient. (Abbildung erstellt mit DiOCTA)

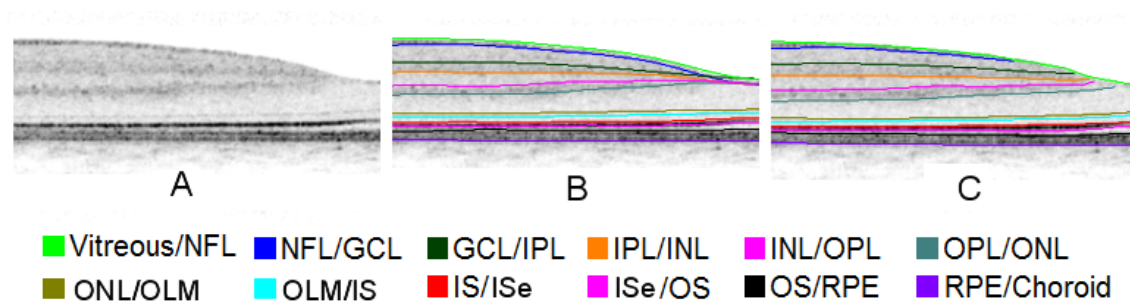
Spezifische Kostenfunktionen wurden zur Segmentierung der unterschiedlichen Schichtkonturen linear kombiniert:

- Axialer Gradient Kostenterm, begünstigt Hell-zu-Dunkel-Übergang. Dieser Term wird verwendet, um die obere Begrenzung der Schichten NFL, IPL, OPL, OLM, ISe und RPE zu segmentieren.
- Axialer Gradient Kostenterm, begünstigt Dunkel-zu-Hell-Übergänge. Dieser Term wird verwendet, um die obere Begrenzung der Schichten GCL, INL, ONL, IS, OS und Choroid zu segmentieren.
- Geglätteter, binarisierte, axialer Gradient, begünstigt Hell-zu-Dunkel-Übergang. Wird zur Segmentierung der oberen Begrenzung der Schichten OPL, ISe und RPE verwendet.
- Geglätteter, binarisierte, axialer Gradient, begünstigt Dunkel-zu-Hell-Übergang. Wird zur Segmentierung der oberen Begrenzung der Schichten GCL, INL, ONL, OS und Aderhaut verwendet.

## 3.2 Validierung der Genauigkeit der automatischen Schichtsegmentierung

### 3.2.1 Genauigkeit im Hinblick auf die Konturposition

Bei der Validierung der Genauigkeit im Hinblick auf die Konturposition wurden 50 Spectralis-OCT-Einzelscans von 50 gesunden Probanden einbezogen. Bei allen B-Scans wurden 12 Konturen sowohl automatisch als auch manuell durch Experten segmentiert. Die manuelle Segmentierung unterschied sich in der segmentierten Konturlänge. Bei der automatischen Segmentierung wurden alle 12 Konturen über den gesamten B-Scan hinweg segmentiert (Abb. 21B), hingegen wurde bei der manuellen Segmentierung bei einem zentralen Makula-B-Scan nur die nasale Seite segmentiert (Abb. 21C). Diese Einschränkung wurde aus zeitlichen Gründen definiert, da das manuelle Segmentieren von 12 Konturen in einem B-Scan für den Experten einen Zeitaufwand von 5 bis 10 Minuten bedeutet.

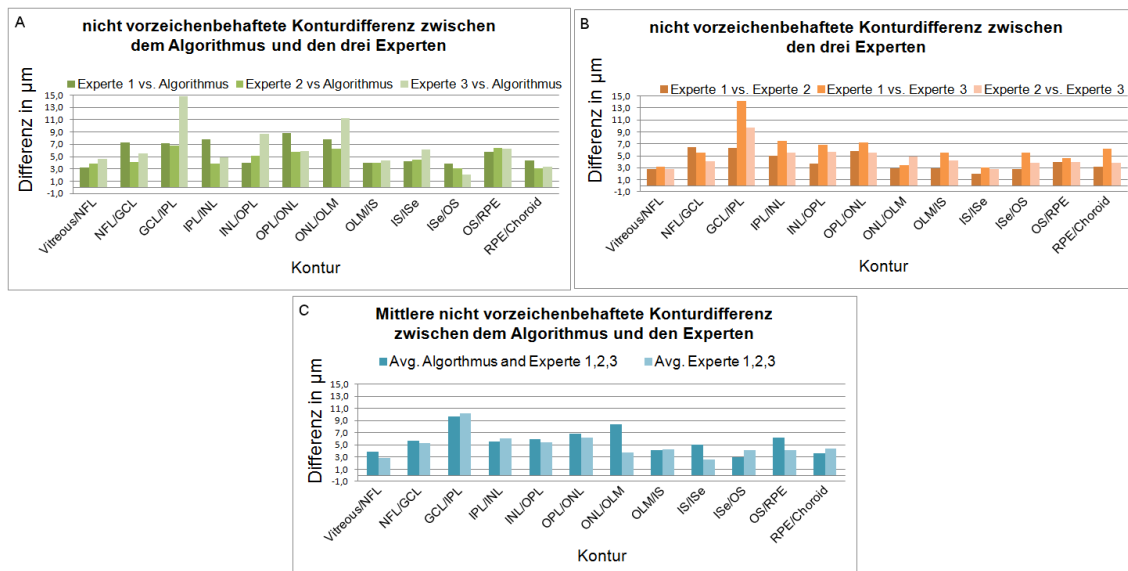


**Abbildung 21:** Segmentierungsergebnisse der automatischen und manuellen Segmentierung, gezeigt an einem B-Scan. (A) Original B-Scan. (B) Automatisch segmentierter B-Scan. Zwölf Konturen wurden vom Algorithmus segmentiert. (C) Manuell segmentierter B-Scan. Zehn Konturen wurden segmentiert. Die Konturen GCL/IPL und OLM/IS wurden nicht segmentiert, da sie aufgrund ihres geringen Kontrastes für den Experten nicht sichtbar waren. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. (Abbildung erstellt mit DiOCTA)

Die Auswertung der Segmentierungsergebnisse erfolgte in Matlab. Für die Auswertung der Segmentierungsergebnisse wurde die Konturposition mit einer eigenentwickelten Exportroutine exportiert. Das Matlab-Programm ist in der Lage, die Daten der automatischen und manuellen Segmentierung sowohl B-Scan-, kontur- als auch X-Koordinaten-bezogen auszuwerten. Während der Auswertung wurden korrespondierende Konturen des gleichen B-Scans anhand ihrer X-Koordinaten differenziert. Das heißt, nur bei übereinstimmenden X-Koordinaten wurde die Y-



Koordinate der manuell segmentierten Kontur von der automatisch segmentierten Kontur abgezogen. Aus den Differenzen der jeweiligen Konturpunkte wurden Beträge gebildet, um eine nicht vorzeichenbehaftete Abweichung (Unsigned boundary difference) zweier Konturen zu berechnen. Diese Prozedur wurde B-Scan-bezogen für alle segmentierten Konturen und für alle B-Scans durchgeführt. Anschließend wurden für jede Kontur der Mittelwert der Abweichung und die Standardabweichung berechnet. Die hier beschriebene Auswertung wurde an Segmentierungsergebnissen der drei Experten analog durchgeführt. Somit wurden die Segmentierungsergebnisse der jeweiligen Experten gegen den Algorithmus validiert (Abb. 22A). Ein Vergleich aller drei Experten zusammen gegen den Algorithmus wurde nach demselben Schema ebenfalls durchgeführt (Abb. 22C). Zusätzlich wurden die Segmentierungsergebnisse aller drei Experten auch gegeneinander verglichen (Abb. 22B).



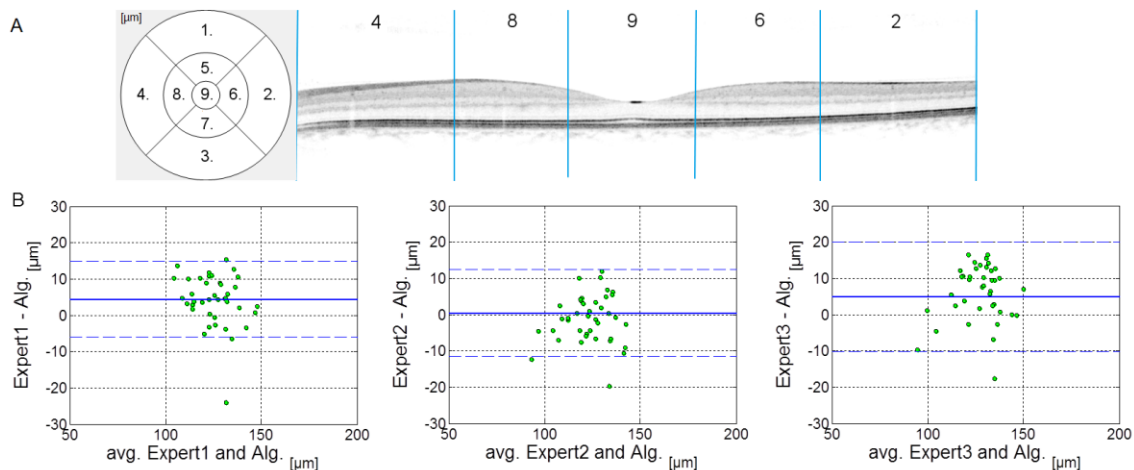
**Abbildung 22:** Grafische Darstellung der nicht vorzeichenbehafteten Konturdifferenz zwischen Algorithmus und den drei Experten. (A) Vergleich zwischen Algorithmus und drei Experten. (B) Vergleich zwischen den drei Experten untereinander. (C) Vergleich zwischen der gemittelten Differenz des Algorithmus und drei Experten. (Axiale Auflösung 3.8  $\mu\text{m}$ ). NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut.

Die Abweichung der Konturposition zwischen automatischer Segmentierung und der manuellen Segmentierung bewegte sich im Bereich von 1,95 bis 15,0  $\mu\text{m}$ . Die häufigsten absoluten Differenzen lagen im Bereich von 2,73 bis 7,8  $\mu\text{m}$ , die häufigsten relativen Abweichungen im Bereich von 0,78 bis 1,95  $\mu\text{m}$ . Die größte relative

Abweichung wurde in den Konturen GCL/IPL und ONL/OLM, die niedrigste relative Abweichung in der Kontur OLM/IS beobachtet. Im Vergleich der drei Experten untereinander wurde eine absolute Abweichung im Bereich von 1,95 bis 14,4  $\mu\text{m}$  gemessen. Die häufigste absolute Abweichung zeigte sich im Bereich von 1,95 bis 7,8  $\mu\text{m}$ . Die geringste relative Abweichung wurde in der Kontur IS/ISe und die größte relative Abweichung in der Kontur GCL/IPL beobachtet. Die Kontur mit der minimalen absoluten Differenz war die Kontur zwischen Glaskörper und NFL. Die Kontur mit der maximalen absoluten Differenz war die Kontur GCL/IPL. In der Kontur OLM/IS wurde der minimale relative Unterschied und in der Kontur ONL/OLM die maximale relative Abweichung beobachtet. Die numerische Darstellung der Validierung anhand der Konturpositionen kann im Anhang „Ergebnisse“ eingesehen werden.

### **3.2.2 Genauigkeit im Hinblick auf die Schichtdickenmessung**

Die Validierung der Genauigkeit bei Schichtdickenmessungen wurde anhand von 41 Spectralis-OCT-Einzelscans (B-Scans) von unterschiedlichen gesunden Probanden validiert. Alle B-Scans wurden automatisch mit dem Algorithmus und manuell durch drei Experten segmentiert. In allen B-Scans wurden die Konturen OPL/ONL und die Kontur IS/ISe über den gesamten B-Scan hinweg segmentiert. Die Schichtdicke der Schichtgruppe ONL+OLM+IS wurde dadurch vermessen. Die Auswertung der Schichtdicke wurde ETDRS-Grid-bezogen durchgeführt. Hierfür wurde die ETDRS-Gridmitte zentral in der Fovea platziert, sodass der Makulascan den ETDRS-Grid-Sektoren 2, 4, 6, 8 und 9 zugeordnet werden konnte (Abb. 23A). Die automatisch und die manuell gemessene Schichtdicke wurden ETDRS-Grid-sektorbezogen für jeden B-Scan separat gemittelt. Zusätzlich wurde der Vergleich zwischen dem Algorithmus und den jeweiligen Experten mit der Blant-Altman-Methode visualisiert (Abb. 24B).



**Abbildung 23:** Validierung der Genauigkeit des Algorithmus im Hinblick auf die Konturposition. (A) In den Vergleich einbezogene ETDRS-Grid-Sektoren. (B) Bland-Altman-Plots für die Übereinstimmung der Mittelwerte in der ONL+OLM+IS-Dicke zwischen der manuellen und automatischen Segmentierung im zentralen ETDRS-Grid-Sektor. Die gestrichelte Linie verdeutlicht das Limit der Übereinstimmung beim Konfidenzintervall von 95 %. Die grünen Punkte visualisieren die Einzelmessungen, die am selben OCT B-Scan von allen drei Experten durchgeführt wurden. (B links) Vergleich zwischen Experte 1 und Algorithmus. (B zentral) Vergleich zwischen Experte 2 und Algorithmus. (B rechts) Vergleich zwischen Experte 3 und Algorithmus.

Die gemessenen Werte zeigen eine gute Übereinstimmung bei der Schichtdickenmessung zwischen dem Algorithmus, dem ersten und dem zweiten Experten. Eine minimale Abweichung von 0,1  $\mu\text{m}$  wurde zwischen dem Algorithmus und dem ersten Experten im ETDRS-Sektor 2 beobachtet. Eine maximale Abweichung von 3,8 Mikrometer war zwischen dem Algorithmus und dem zweiten Experten im ETDRS-Grid-Sektor 9 festzustellen. Die ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdickenwerte für alle drei Experten und für den Algorithmus können im Anhang „Ergebnisse“ eingesehen werden.

Die Analyse zeigt, dass die gemessenen Werte zwischen den Experten untereinander stärker variieren als zwischen den Experten und dem Algorithmus.

Die Einzelmessungen im ETDRS-Grid-Sektor 9 wurden mithilfe von Bland-Altman-Diagrammen sichtbar gemacht (Abb. 23B). Die Mittelwerte aller Experten und des Algorithmus gruppieren sich als eine Wolke im Bereich zwischen 110  $\mu\text{m}$  und 140  $\mu\text{m}$ . Die Unterschiede zwischen dem Algorithmus und den drei Experten liegen im Konfidenzintervall von 95 %. Die Menge der Werte, die außerhalb des Konfidenzintervalls liegen, ist im Verhältnis zu den analysierten Daten sehr gering.

### 3.2.3 Reproduzierbarkeit

Die Analyse der Tagesvariabilität in OCT-Aufnahmen wurde anhand von 30 Volumenscans mit einer axialen Auflösung von 3,8  $\mu\text{m}$  und 25 B-Scans mit einer Distanz von 0,26 mm von 10 gesunden Probanden durchgeführt. Basierend auf der ETDRS-Studie wurden ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken von der Kontur Vitreous/ILM zu jeder anderen segmentierten Kontur berechnet. Das Zentrum der ETDRS-Grid wurde in jedem Volumenscan zentral in der Fovea platziert. Basierend auf dem beschriebenen Setup wurde die Schichtdicke für jede segmentierte Schichtgruppe berechnet. Für statistische Reproduzierbarkeitsberechnungen wurde im zentralen ETDRS-Grid-Sektor die Schichtdicke von der Kontur Vitreous/ILM bis OPL/ONL weggelassen. Getestet wurde die Reproduzierbarkeit mittels CV, ICC und der Standardabweichung in jeder segmentierten Schichtgruppe.

**Tabelle 4:** Ergebnis der Reproduzierbarkeitsanalyse, basierend auf den Segmentierungsergebnissen von drei Volumenscans von zehn gesunden Probanden. ICC: Intra-Klassen-Korrelation, CV: Koeffizient der Variation, SD: Standardabweichung.

<b>obere</b>	<b>untere</b>			
<b>Kontur</b>	<b>Kontur</b>	<b>ICC</b>	<b>CV (%)</b>	<b>SD (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
Vitreous/ILM	NFL/GCL	0,997	3,1	1,1
Vitreous/ILM	GCL/IPL	0,989	3,0	2,3
Vitreous/ILM	IPL/INL	0,997	1,3	1,5
Vitreous/ILM	INL/OPL	0,997	1,3	1,9
Vitreous/ILM	OPL/ONL	0,987	2,5	4,4
Vitreous/ILM	ONL/OLM	0,997	1,3	3,0
Vitreous/ILM	OLM/IS	0,999	0,9	2,2
Vitreous/ILM	IS/ISe	0,999	0,8	2,0
Vitreous/ILM	ISe/OS	0,999	0,8	2,0
Vitreous/ILM	OS/RPE	0,994	1,5	4,4
Vitreous/ILM	RPE/Choroid	0,998	0,7	2,2

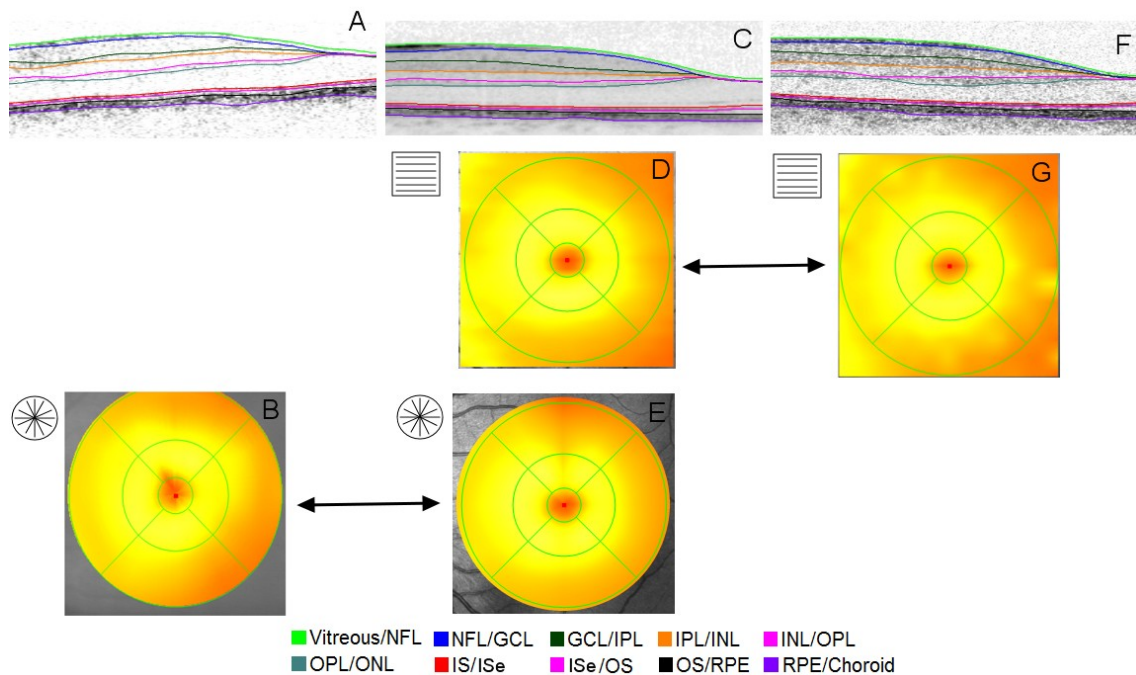
Der ICC, CV und SD ist für jede analysierte Schichtgruppe in Tabelle 4 aufgeführt. Alle drei Testparameter zeigen eine hohe Reproduzierbarkeit. Der mittlere ICC ist 0,995 und zeigt eine hohe Übereinstimmung zwischen den Segmentierungsergebnissen anhand der 30 Volumenscans. Der mittlere CV beträgt 1.6 % und zeigt ebenfalls eine hohe

Übereinstimmung in den Segmentierungsergebnissen. Acht der elf CV-Werte liegen im Bereich von 0,7 % bis 1,5 %. Der höchste CV-Wert, der nicht im genannten Bereich liegt, beträgt 3,1 % und ist geringer als die 5 %-Grenze. Diese Tatsache verdeutlicht eine hohe Leistung des Algorithmus in der Messung dünner Schichten. Der Mittelwert der Standardabweichung beträgt 2,46  $\mu\text{m}$  und zeigt, dass die mittlere Abweichung zwischen den drei Wiederholungen kleiner ist als die axiale Auflösung. Daraus folgt, dass die mittlere Abweichung in der Schichtdickenmessung kleiner ist als ein Pixel.

### **3.3 Geräteübergreifende Untersuchung der gesunden Netzhaut**

Vier OCT-Volumenscans für 21 gesunde Probanden, ein Stratus-OCT-Scan, ein RTVue-100-Scan und zwei Spectralis-OCT-Scans pro Proband (insgesamt 84 C-Scans) wurden mit dem Schichtsegmentierungsalgorithmus untersucht. In Volumenscans des Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec) und RTVue-100 (Optovue) wurden acht Schichten und eine Schichtgruppe segmentiert. In den Volumenscans der Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering) wurden elf Schichten segmentiert. Das Spectralis-OCT hat zwar eine zum RTVue-100 vergleichbare axiale Auflösung, jedoch liefert es Bilddaten mit einer signifikant besseren Bildqualität. Dies liegt an den zusätzlichen eingebauten Features zur Bildverbesserung, wie Rauschunterdrückung, „Automatic Real Time“ (ART) und B-Scans-Mittelung. Um Schichtsegmentierungsergebnisse mit unterschiedlicher Anzahl von Schichten vergleichbar zu machen, wurde ein Schichtkombinierungsfeature entwickelt. Unter Verwendung der Schichtkombinierung wurden die Schichten ONL, OLM und IS bei Spectralis-OCT-Segmentierungsergebnissen zu einer Schichtgruppe zusammengefasst. Der anschließende Schichtdickenvergleich wurde ETDRS-Grid-bezogen durchgeführt. Das Zentrum der ETDRS-Grid wurde in allen Volumenscans zentral in der Fovea platziert. Durch diese Ausrichtung wurde sichergestellt, dass die ETDRS-Grid-Sektoren in allen Volumenscans der drei betrachteten OCT-Geräte den gleichen Netzhautbereich abdeckten. Anschließend wurden die ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken für jede segmentierte Schicht an Volumenscans von jedem OCT-Gerät berechnet. Der statistische Vergleich der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken wurde mit zwei verschiedenen Methoden durchgeführt. Der T-Test bei gepaarten Stichproben wurde herangezogen, um zu überprüfen, ob die mittleren ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken, gemessen mit zwei unterschiedlichen OCT-Geräten, sich signifikant voneinander unterscheiden. Zusätzlich wurde die Blant-Altman-Analyse eingesetzt, um

die Differenz der Einzelmessungen zu visualisieren. Abbildung 24 zeigt den beschriebenen Untersuchungsaufbau.



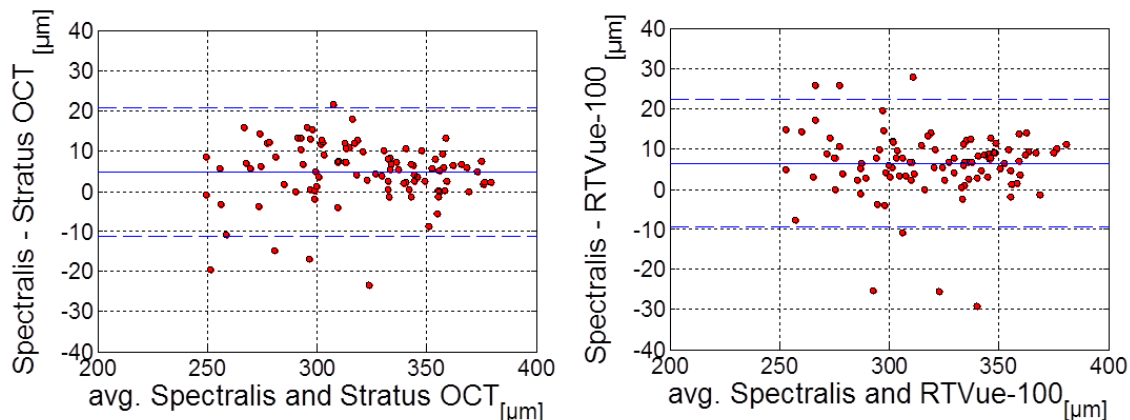
**Abbildung 24:** Beschreibung des Vergleichs der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken an Scans von drei Geräten. (A) Segmentierungsergebnis eines Stratus-OCT B-Scans. (B) Thickness Map der Netzhaut, segmentiert am Stratus-OCT-Radial-Line-Scan-Protokoll, einschließlich der ETDRS-Grid-Position. (C) Segmentierungsergebnis eines Spectralis-OCT-B-Scans. (D) Thickness Map der Netzhaut, segmentiert am Spectralis-OCT-Volume-Scan-Protokoll einschließlich der ETDRS-Grid-Position. (E) Thickness Map der Netzhaut, segmentiert am Spectralis-OCT-Radial-Lines-Scan-Protokoll, einschließlich der ETDRS-Grid-Position. (F) Segmentierungsergebnis eines RTVue-100-B-Scans. (G) Thickness Map der Netzhaut, segmentiert am RTVue-100-EMM5-Scans-Protokoll, einschließlich der ETDRS-Grid-Position. In allen Segmentierungsergebnissen wurde eine äquivalente Schichtkontur-Position gewählt. Die schwarzen Pfeile verdeutlichen die Vergleichszugehörigkeit. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. **(Abbildung erstellt mit DiOCTA)**

Der Segmentierungsalgorithmus zeigt eine hohe Genauigkeit in der Schichtsegmentierung, angewendet auf OCT-Volumenscans von drei verschiedenen OCT-Geräten (Abb. 24A, 24C und 24F). Die obere und untere Konturpositionsdefinition wurde für jede segmentierte Schicht geräteübergreifend äquivalent gewählt. Ausgehend von der einheitlichen Definition der Konturpositionen konnte ein Vergleich der Schichtdicken geräteübergreifend durchgeführt werden. Für einen statistischen Vergleich der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken wurde die

Schichtdicke, gemessen an Volumenscans des Spectralis-OCT, als Referenz verwendet. Der Vergleich zwischen dem Spectralis-OCT und dem Stratus-OCT wurde am Radial-Scan-Protokoll durchgeführt. Der Vergleich zwischen Spectralis-OCT und RTVue-100-OCT wurde am Volumenscan-Protokoll (Spectralis-OCT) und am EMM5-Protokoll (RTVue-100) durchgeführt.

### 3.3.1 Untersuchung der gesamten Netzhautdicke

Die Segmentierung der gesamten Netzhautdicke der verschiedenen Geräte zeigt eine hohe Übereinstimmung in den Schichtdickenmessungen (Abb. 25). Die mittlere Differenz zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT beträgt  $4,74\ \mu\text{m}$  und die mittlere Differenz zwischen Spectralis-OCT und RTVue-100-OCT beträgt  $6,39\ \mu\text{m}$ . Alle ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken befinden sich im Bereich zwischen  $250\ \mu\text{m}$  und  $355\ \mu\text{m}$ , die meisten liegen innerhalb des Konfidenzintervalls von 95 % (Abb. 25). Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die Netzhautdickenmessung bei den Volumenscans der Geräte Stratus-OCT und RTVue-100 im Mittel leicht dünner ist als die Netzhautdickenmessung an OCT-Volumenscans des Spectralis-OCT (Abb. 25).



**Abbildung 25:** Blant-Altman-Analyse für die Übereinstimmung in der mittleren Netzhautdicke von B-Scans von verschiedenen OCT-Geräten. Die solide Linie zeigt die mittlere Differenz. Die gestrichelte Linie zeigt die Grenze der Übereinstimmung bei 95 %. (Links) Vergleich zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT. (Rechts) Vergleich zwischen Spectralis-OCT und RTVue-100.

Untersuchungen der beobachteten Differenzen mit dem T-Test bei gepaarten Stichproben zeigten, dass die Differenz in den Mittelwerten nicht statistisch signifikant ist (Abb. 26 I.J und Abb. 26 II.J). Die p-Werte des T-Tests zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT oder RTVue-100 können im Anhang in den Tabellen A9 und A10 nachgeschlagen werden.

Zusätzlich wurde in C-Scans von allen untersuchten Geräten beobachtet, dass in den peripheren Bereichen der ETDRS-Grid die Netzhaut nasal dicker ist als temporal (Anhang, Tabelle A5-A8). Diese mittlere Differenz beträgt im peripheralen Bereich 31,4µm. Im perizentralen Bereich ist dieser Effekt geringer, die mittlere Differenz zwischen dem nasalen und temporalen ETDRS-Grid-Sektor beträgt im perizentralen ETDRS-Grid-Sektor 15,6 µm.

### **3.3.2 Untersuchung der Netzhautschichten**

Der Vergleich der verschiedenen inneren Netzhautschichten zeigt ebenfalls eine hohe Übereinstimmung in den Schichtdicken zwischen den verschiedenen Geräten. Die mittleren ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken, berechnet aus den Segmentierungsergebnissen des Spectralis-OCT-Volume-Scan-Protokolls und Radial-Lines-Protokolls, befinden sich im Anhang in den Tabellen A5 und A6. Die mittleren ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken, berechnet aus den Segmentierungsergebnissen des Stratus-OCT-Radial-Lines-Scan-Protokolls und des RTVue-100-EMM5-Scan-Protokolls, befinden sich im Anhang in den Tabellen A7 und A8.

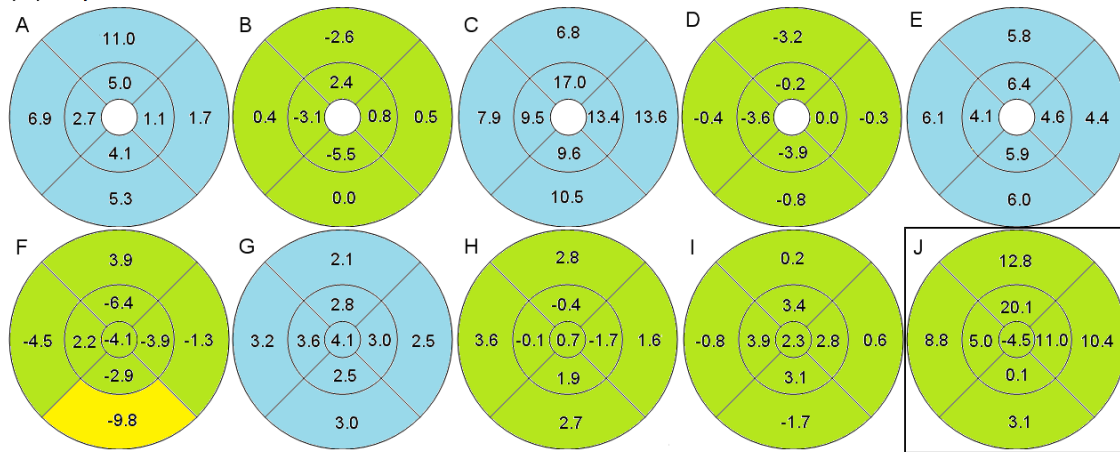
Die Messung der NFL zeigt ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Unterschiedes zwischen den nasalen und temporalen ETDRS-Grid-Sektoren wie für die gesamte Netzhaut. In den Schichtdickenmessungen der inneren retinalen Schichten GCL, IPL, INL und OPL zeigten die Messergebnisse aller drei Geräte, dass die Schichtdicke in peripheren Sektoren des ETDRS-Grid etwas dünner ist als in den perizentralen Sektoren. Der genaue Unterschied hängt von der betrachteten Schicht ab, im Mittel liegt der Unterschied zwischen den peripheren und den perizentralen Sektoren im Bereich von 3,5 µm in der OPL und 23,2 µm in der GCL. In den genannten Schichten wurde der zentrale ETDRS-Grid-Sektor nicht gemessen, da in diesem Sektor diese Schichten nicht auftauchen. Die Verteilung der Schichtdicke innerhalb der Fläche eines Sektors ist weitestgehend homogen.

Die Schichtgruppe ONL+OLM+IS hat das gleiche Verhältnis der Schichtdicke zwischen den peripheren und den perizentralen ETDRS-Grid-Sektoren. Im zentralen ETDRS-Grid-Sektor nimmt die Schichtdicke zu. In den äußeren Netzhautschichten, IS, ISe, OS und RPE ist die Schichtdickenverteilung homogen über die gesamte ETDRS-Grid.

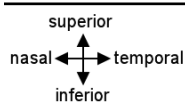
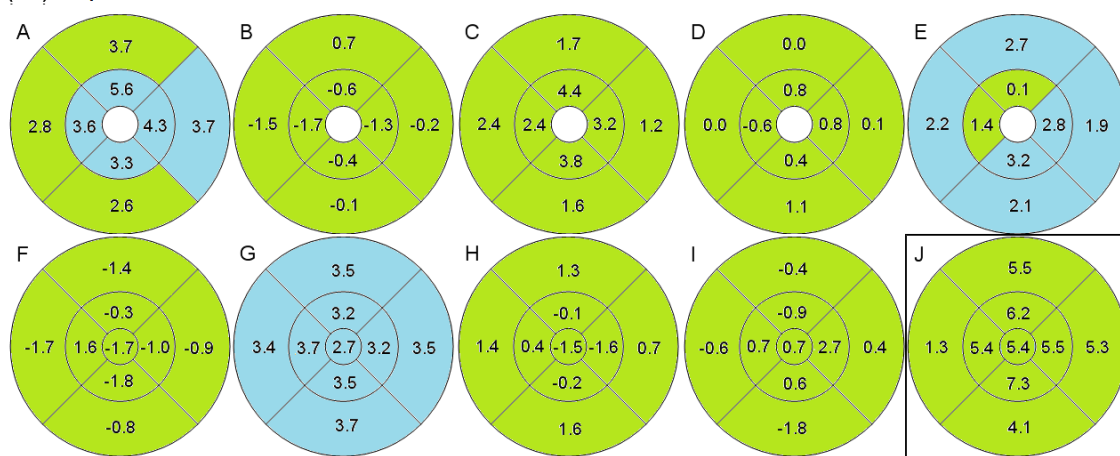


Abbildung 25 zeigt die T-Test-Untersuchung, basierend auf den ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken zwischen den drei OCT-Geräten. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass die mittlere Schichtdicke, gemessen an zwei verschiedenen OCT-Geräten, sich nicht unterscheidet. Die statistische Signifikanz in den Unterschieden der mittleren Schichtdicken ist farbkodiert dargestellt. Farben, die nicht grün sind, verdeutlichen eine Ablehnung der Nullhypothese mit einem Signifikanzlevel von 5 % innerhalb eines Konfidenzintervalls von 95 %. Die numerischen Ergebnisse der T-Test-Untersuchung in Form von p-Werten für jede untersuchte Schicht und jeden ETDRS-Grid-Sektor können im Anhang in den Tabellen A9 und A10 nachgeschaut werden.

## (I.) Spectralis OCT und Stratus OCT



## (II.) Spectralis OCT und RTVue-100



- Schichtdicke gemessen am Spectralis OCT ist signifikant dicker als die Schichtdicke gemessen am (I.) Stratus OCT, (II.) RTVue-100
- Schichtdicke gemessen am Spectralis OCT ist signifikant dünner als die Schichtdicke gemessen am (I.) Stratus OCT, (II.) RTVue-100
- Keine signifikante Unterschiede in der Schichtdicke
- Nicht anwendbar

- A: Nervenfaserschicht
- B: Ganglienzellschicht
- C: innere plexiforme Schicht
- D: innere Körnerschicht
- E: äußere plexiforme Schicht
- F: äußere Körnerschicht + äußere Begrenzungsmembran + innere Segmente
- G: innere Segment-Ellipsoide
- H: äußere Segmente
- I: Retinales Pigmentepithelium
- J: Netzhaut

**Abbildung 26:** Visualisierung des ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdickenvergleichs zwischen verschiedenen OCT-Geräten unter Verwendung des T-Tests bei gepaarten Stichproben. Der T-Test wurde ETDRS-Grid-bezogen für jede segmentierte Schicht berechnet. Die statistische Signifikanz in den Unterschieden der Mittelwerte wird farbkodiert dargestellt. Farben, die nicht grün sind, verdeutlichen eine Ablehnung der Nullhypothese bei einem Signifikanzlevel von 5 % innerhalb eines Konfidenzintervalls von 95 %. Die numerischen Werte innerhalb der ETDRS-Grid-Sektoren zeigen die mittlere Differenz in  $\mu\text{m}$ . Als Nullhypothese wurde angenommen, dass die Schichtdicke, gemessen an zwei verschiedenen OCT-Geräten, sich nicht unterscheidet. (I.) Vergleich zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT. (II.) Vergleich zwischen Spectralis-OCT und RTVue-100.

Der Vergleich zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT zeigt, dass in sechs von zehn geprüften Schichten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den ETDRS-Grid-

bezogenen Schichtdicken festzustellen sind (Abb. 26 I. A-J). In den Netzhautschichten NFL, IPL, OPL und ISe wurde eine statistisch signifikante Differenz in den meisten ETDRS-Grid-Sektoren beobachtet (Abb. 26 I. A, C, E, G). In diesen Schichten wurde die ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicke an Spectralis-OCT-Scans dicker gemessen als an Stratus-OCT-Scans. In der Schichtgruppe ONL+OLM+IS wurde nur in einem ETDRS-Grid-Sektor ein statistisch signifikanter Unterschied in der Schichtdicke beobachtet (Abb. 26 I. F, I). Die signifikante Differenz in den Schichtdicken zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT befindet sich im Bereich von 1,1  $\mu\text{m}$  und 17  $\mu\text{m}$  und ist abhängig von der betrachteten Netzhautschicht.

Der Vergleich zwischen Spectralis-OCT und RTVue-100 zeigt eine bessere Übereinstimmung in den Schichtdicken. In sieben von zehn geprüften Schichten wurde in den meisten ETDRS-Grid-Sektoren keine statistisch signifikante Differenz in der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicke beobachtet (Abb. 26 II. A-J). Die Schichtdicke der Schichten NFL, OPL und ISe, gemessen an Spectralis-OCT-Scans, war signifikant dicker als die Messungen der Schichtdicke an RTVue-100-Scans in den meisten untersuchten ETDRS-Grid-Sektoren (Abb. 26 II. A, G). Der signifikante Unterschied ist im Bereich zwischen 1,9  $\mu\text{m}$  und 5,6  $\mu\text{m}$  und deutlich geringer im Vergleich zu den Unterschieden zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT.

### **3.4 Zentripetale Netzhautdegeneration (RP)**

Die Validierung der Segmentierungsergebnisse der Segmentierung von Volumenscans von Patienten mit RP wurde anhand von neun Spectralis-OCT-Volumenscans durchgeführt. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug zwischen sieben und 44 Jahren. Alle Datensätze wiesen typische degenerative Veränderungen der äußeren Netzhautschichten im peripheren Bereich der Makula auf (weitere Details siehe Material und Methoden). Betrachtet wurden in der Untersuchung insgesamt drei Schichten (NFL, INL und RPE), drei Schichtgruppen (GCL+IPL, OPL+INL+OLM+IS und ISe+OS) und die gesamte Netzhaut.

Aufgrund der zentripetalen Degeneration der Netzhautschichten führt die Segmentierung der Erkrankung RP mit dem Basisalgorithmus systematisch zu Segmentierungsfehlern, da der Algorithmus voraussetzt, dass alle Netzhautschichten im B-Scans vorhanden sind. Die Segmentierung der Schichten wurde mit einem für die Erkrankung RP optimierten Basisalgorithmus durchgeführt. Anschließend wurden die

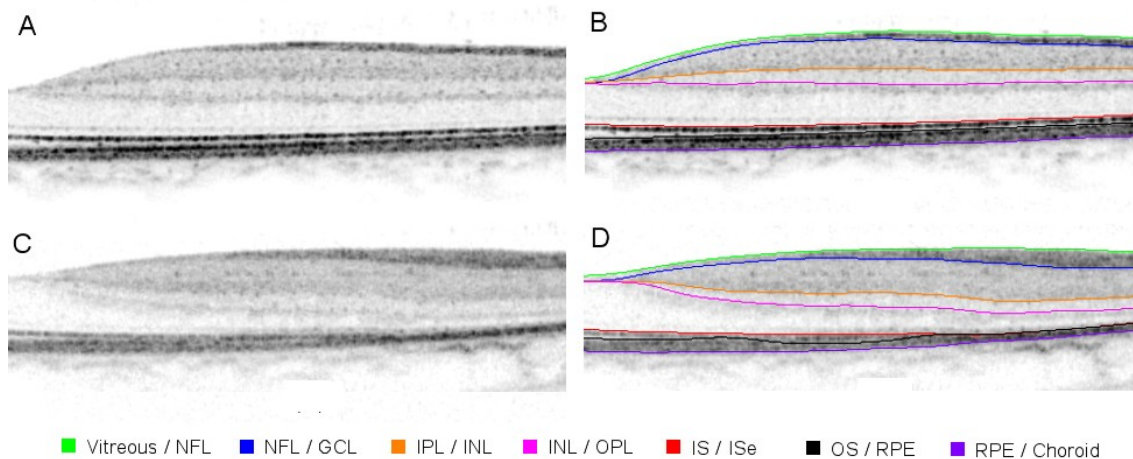
Segmentierungsergebnisse unter Verwendung von zwei unterschiedlichen Methoden validiert.

### **3.4.1 Modifikation des Basisalgorithmus**

Für die Segmentierung der OCT-Volumenscans von Patienten mit RP wurde der Basisalgorithmus, beschrieben im Abschnitt Schichtsegmentierung, auf die neuen Anforderungen optimiert. Zusätzlich wurde die Überlappung der Konturen zwischen IS/ISe und OS/RPE zugelassen, da die Degeneration der Schichten ISe und OS in der Peripherie ein charakteristisches Merkmal bei RP ist.

Die wesentlichen Änderungen an dem Basisalgorithmus bestanden zum einen in der Reduktion der segmentierten Schichten und zum anderen in der Reihenfolge der Segmentierung. Der RP-Algorithmus baut auf dem bereits vorgestellten Algorithmus auf. Die Segmentierung der Konturen zwischen Vitreous/NFL, NFL/GCL und RPE/Choroid wurde in der gleichen Art und Reihenfolge durchgeführt, wie bereits im Abschnitt Schichtsegmentierung beschrieben. Die Segmentierungen der Konturen zwischen IS/ISe und zwischen OS/RPE wurden verändert. Beide Konturen werden zunächst nacheinander segmentiert. Das Überlappen der Konturen ist erlaubt. Nachdem beide Konturen segmentiert wurden, wird punktweise geprüft, welche der Punkte mit derselben X-Koordinate die kleinere Y-Koordinate besitzt. Der Punkt mit der kleineren Y-Koordinate wird anschließend als neuer Konturpunkt für die Kontur zwischen IS/ISe eingetragen. Nach Abschluss dieses Verarbeitungsschritts ist die Kontur IS/ISe segmentiert. Im nächsten Schritt wird die Kontur zwischen OS/RPE segmentiert. Der Verarbeitungsbereich beschränkt sich auf den Bereich zwischen den Konturen IS/ISe und RPE/Choroid. Bei der Segmentierung der Kontur zwischen OS/RPE wird das Überlappen mit der Kontur zwischen IS/ISe erneut erlaubt. Als Nächstes werden die schwachreflektierten Konturen zwischen IPL/INL und zwischen INL/OPL, in der Reihenfolge von innen nach außen, segmentiert. Die nachfolgenden Schritte, wie die Glättung der Konturen, werden äquivalent zum Basisalgorithmus durchgeführt.

Drei Schichten und drei Schichtgruppen werden genau segmentiert und können daher quantitativ vermessen werden (Abb. 27). Das Überlappen der Konturen IS/ISe und OS/RPE wurde erlaubt, wenn die Schichtgruppe ISe+OS nicht vorhanden war.



**Abbildung 27:** Ergebnis der modifizierten Segmentierung. Der Basis-Schichtsegmentierungsalgorithmus wurde auf die Segmentierung der Erkrankung RP optimiert. Zusätzlich wird die Segmentierung eines gesunden Probanden gezeigt. (A) Original Makula-B-Scans eines gesunden Probanden. (A) Segmentierungsergebnis des Basis-Schichtsegmentierungsalgorithmus. Durch das Kombinationsfeature wurden die Schichten GCL+IPL, OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS zu Schichtgruppen zusammengefasst. Dadurch wurden eine zu der RP-Segmentierung vergleichbare Darstellung und Schichtdickenmessung erreicht. (C) Original Makula-B-Scans durch die Fovea eines an autosomal-dominanten RP erkrankten Patienten. (D) Segmentierungsergebnis des auf OCT-Scans mit RP optimierten Schichtsegmentierungsalgorithmus. Sieben Schichtkonturen wurden segmentiert. Daraus ergeben sich drei Schichten (NFL, INL, RPE) und drei Schichtgruppen, bestehend aus GCL+IPL, OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. **(Abbildung erstellt mit DiOCTA)**

Im direkten Vergleich der OCT-B-Scans zwischen gesunden Probanden und an RP erkrankten Patienten sind in den OCT-Daten der Patienten mit RP Veränderungen der retinalen Morphologie zu erkennen (Abb. 27a und 27c). Veränderungen der Schichtgruppen OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS sind mit bloßem Auge zu erkennen. Die Schichtgruppe OPL+ONL+OLM+IS ist peripher stark verdünnt. Die Schichtgruppe ISe+OS zeigt zentral in der Fovea geringe Veränderungen, wobei hin zur Peripherie die Schichtgruppe ebenfalls immer dünner wird, bis sie schließlich gar nicht mehr existiert.

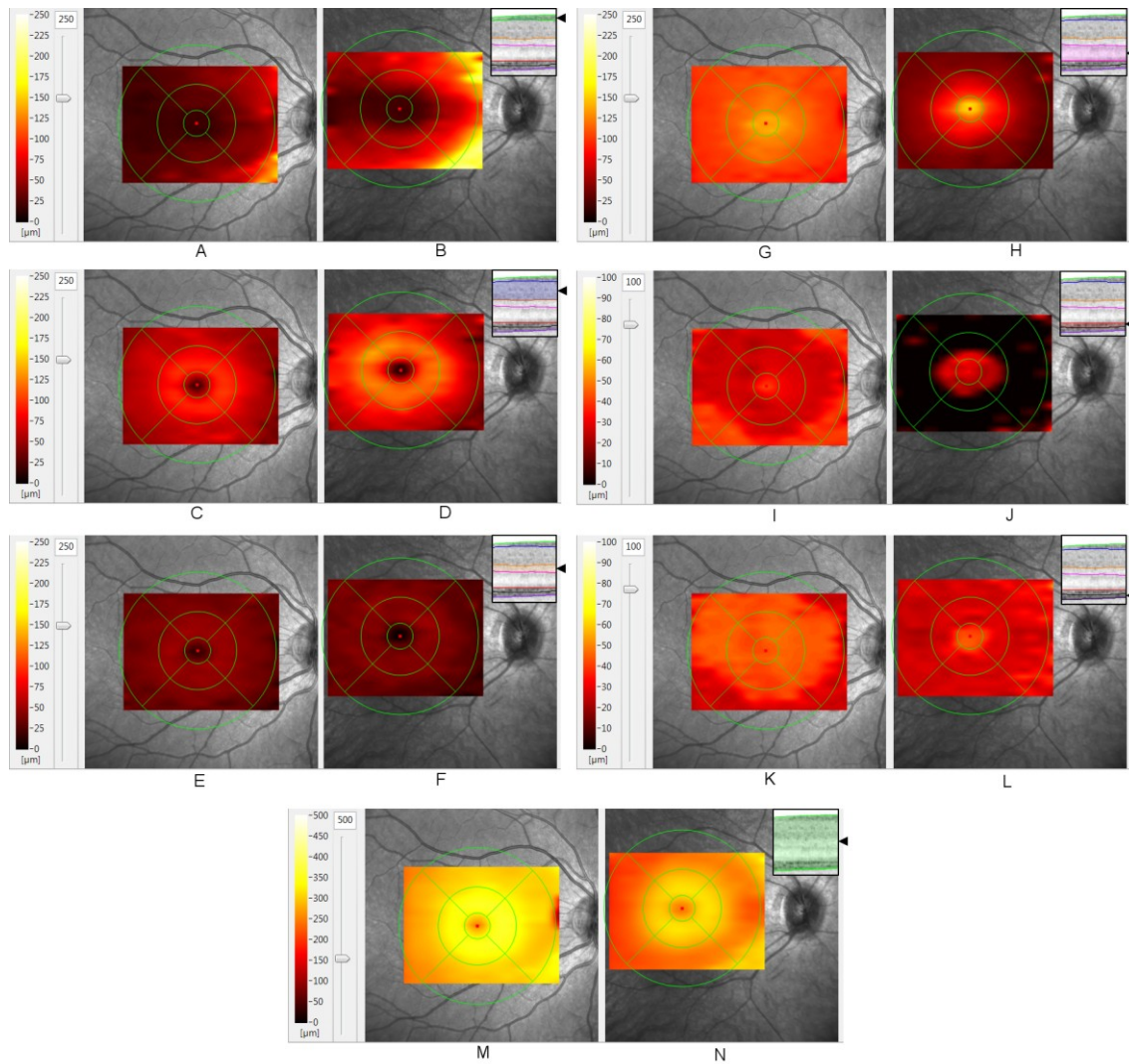
### 3.4.2 ETDRS-Grid-bezogene Auswertung

Basierend auf den Schichtsegmentierungsergebnissen kann mit der neuen Thickness-Mapping-Analyse und der ETDRS-Grid-Analyse die Schichtdicke jeder segmentierten Schicht über den gesamten Volumenscan orts aufgelöst und quantitativ bewertet werden. Abbildung 28 zeigt den Vergleich der Thickness-Maps von sechs Netzhautschichten

und der Netzhaut zwischen einem gesunden Probanden und einem Patienten, der an RP erkrankt ist.

Der Spectralis-OCT-Volumenscan des gesunden Probanden wurde mit dem Basisalgorithmus segmentiert und anschließend mithilfe der Kombinationsfunktion von der 11-Schichten-Darstellung in die 6-Schichten-Darstellung der Segmentierung für die Erkrankung RP mit äquivalenter oberer und unterer Konturdefinition überführt. Die Schichten GCL, IPL, OPL, ONL, OLM, IS, ISe und OS wurden zu drei Schichtgruppen zusammengefasst. In der NFL, in den Schichtgruppen GCL+IPL, OPL+ONL+OLM+IS, ISe+OS und in der gesamten Netzhaut sind Veränderungen der Schichtdicke ersichtlich (Abb. 28). Die Nervenfaserschicht und die Schichtgruppe GCL+IPL des Patienten mit RP sind geringfügig dicker als die des gesunden Probanden. Die Schichtgruppen OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS des Patienten mit RP sind in den perizentralen und peripheren Sektoren des ETDRS-Grid gegenüber dem gesunden Probanden stark verdünnt, wobei im zentralen ETDRS-Grid-Sektor die Schichten noch erhalten sind. Die degenerativen Veränderungen der Schichtgruppen OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS wirken sich auf die Gesamtnetzhautdicke aus, diese ist beim Patienten mit RP ebenfalls in den perizentralen und peripheren Sektoren des ETDRS-Grid stark verdünnt (Abb. 28).

Die Thickness-Mapping-Analyse und die ETDRS-Grid-Analyse wurden bei der Validierung des RP-Algorithmus eingesetzt, um die Robustheit der Methode zu überprüfen.



**Abbildung 28:** Thickness-Map-Darstellung über die gesamten C-Scans der 3 segmentierten Schichten (NFL, INL, RPE) und 3 segmentierten Schichtgruppen GCL+IPL, OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS. (A) Thickness Map der NFL eines gesunden Probanden. (B) Thickness Map der NFL eines Patienten mit RP. (C) Thickness Map der Schichtgruppe GCL+IPL eines gesunden Probanden. (D) Thickness Map der Schichtgruppe GCL+IPL eines Patienten mit RP. (E) Thickness Map der Schicht INL eines gesunden Probanden. (F) Thickness Map der INL eines Patienten mit RP. (G) Thickness Map der Schichtgruppe OPL+ONL+OLM+IS eines gesunden Probanden. (H) Thickness Map der Schichtgruppe OPL+GCL+OLM+IS eines Patienten mit RP. (I) Thickness Map der Schichtgruppe ISe+OS eines gesunden Probanden. (J) Thickness Map der Schichtgruppe ISe+OS eines Patienten mit RP. (K) Thickness Map der RPE eines gesunden Probanden. (L) Thickness Map der RPE eines Patienten mit RP. (M) Thickness Map der gesamten Netzhaut eines gesunden Probanden. (N) Thickness Map der gesamten Netzhaut eines Patienten mit RP. In den Schichten NFL und RPE, in den Schichtgruppen GCL+IPL, OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS und in der gesamten Netzhaut können mithilfe der Falschfarbdarstellung der Thickness-Mapping-Funktion Veränderungen in der Schichtdicke eines Patienten mit RP im Vergleich zu einem gesunden Probanden über den gesamten C-Scan beobachtet werden. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. RP: Retinitis pigmentosa. **(Abbildung erstellt mit DiOCTA)**

### **3.4.3 Validierung**

Die Notwendigkeit einer manuellen Nachkorrektur der Segmentierungsergebnisse der RP-Strategie wurde zur Validierung des RP-Algorithmus überprüft.

Die Basis der Validierung war die automatische Schichtsegmentierung von Spectralis-OCT-Volumenscans von Patienten mit RP mithilfe des RP-Algorithmus. Die Segmentierungsergebnisse wurden anschließend durch einen Experten überprüft und bei Bedarf manuell nachkorrigiert. Insgesamt wurden neun Volumenscans segmentiert, dadurch ergab sich eine Gesamtmenge von 165 B-Scans, die für die Validierung herangezogen wurden.

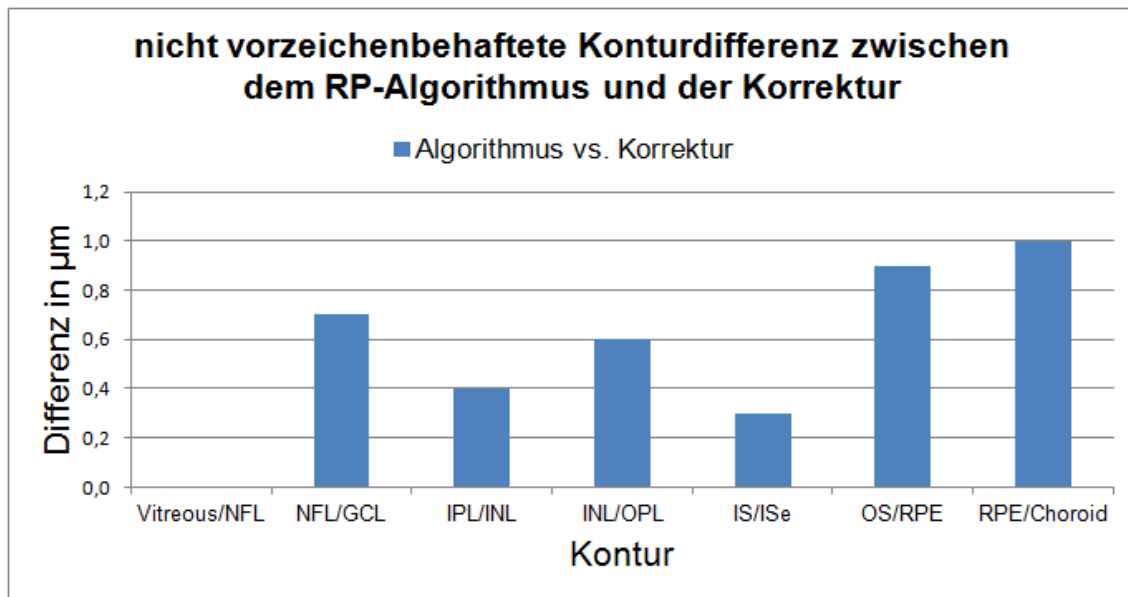
Wie auch bei der Validierung des Basisalgorithmus wurden zwei unterschiedliche Methoden für die Validierung herangezogen. Mithilfe der ersten Methode wurde die nicht vorzeichenbehaftete Abweichung der Konturpositionen aller segmentierten Schichten zwischen der automatischen Segmentierung durch den Algorithmus und der Nachkorrektur durch den Experten betrachtet. Mithilfe der zweiten Methode wurde die ETDRS-Grid-bezogene Differenz der Schichtdicken zwischen der automatischen Segmentierung durch den Algorithmus und der manuellen Nachkorrektur durch den Experten betrachtet.

#### ***3.4.3.1 Validierung im Hinblick auf die Konturposition***

Die Validierung der nicht vorzeichenbehafteten Abweichung der Konturposition zwischen der automatischen Segmentierung durch den Algorithmus und der Nachkorrektur durch den Experten wurde B-Scan-bezogen durchgeführt. Pro B-Scan wurden die Konturen zwischen dem Glaskörper/NFL, NFL/GCL, IPL/INL, INL/OPL, IS/IS<sub>e</sub>, OS/RPE und RPE/Choroid betrachtet. Die in der Untersuchung herangezogene Datenmenge umfasste insgesamt 2310 Konturen, 1155 Konturen pro Set (Algorithmus und Korrektur).

Die nicht vorzeichenbehaftete Abweichung der Konturposition wurde mithilfe eines selbstentwickelten MATLAB-Programms errechnet und anschließend mit einem Säulendiagramm visualisiert. Die nachfolgende Abbildung zeigt das Validierungsergebnis.





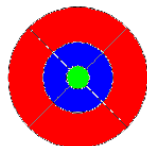
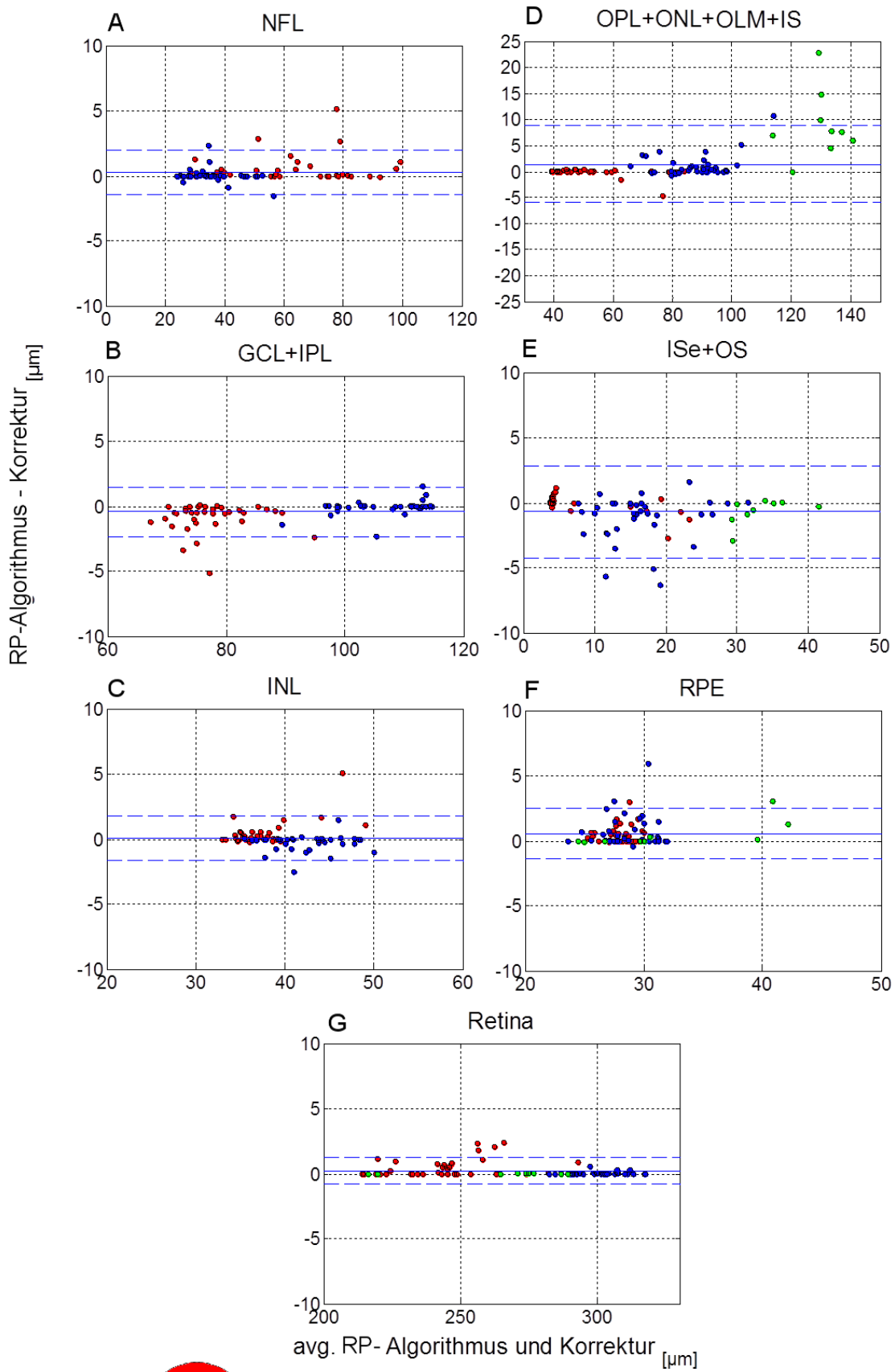
**Abbildung 29:** Grafische Darstellung der nicht vorzeichenbehafteten Abweichung der Konturposition zwischen der automatischen Segmentierung von 165 Spectralis-B-Scans von Patienten mit RP und der Korrektur durch einen Experten. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut.

Die nicht vorzeichenbehaftete Abweichung der Konturposition bewegt sich im Bereich von 0,0  $\mu\text{m}$  und 1,0  $\mu\text{m}$  (Abb. 29). Die minimale Abweichung von 0,0  $\mu\text{m}$  wurde in der Kontur zwischen dem Glaskörper und der NFL festgestellt (Abb. 29). Die maximale Abweichung von 1,0  $\mu\text{m}$  wurde in der Kontur zwischen der RPE und Choroid festgestellt (Abb. 29). In der Kontur IS/ISe, die zwischen den inneren Segmenten und den äußeren Segmenten liegt, welche von der Degeneration durch die Erkrankung RP primär betroffen sind, wurde eine Abweichung von 0,3  $\mu\text{m}$  festgestellt (Abb. 29). Die numerischen Werte finden sich in Tabelle A11 im Anhang.

### 3.4.3.2 Validierung im Hinblick auf die Schichtdickenmessung

Bei der Validierung im Hinblick auf die Schichtdickenmessung wurde die ETDRS-Grid-bezogene Abweichung zwischen Schichtdicken, ermittelt auf Basis der automatischen Segmentierung und auf Basis der korrigierten Segmentierungsergebnisse, betrachtet. In dieser Validierungsmethode wurden die ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken der Schichten NFL, INL, RPE, der Schichtgruppen GCL+IPL, OPL+ONL+OLM+IS, ISe+OS und der gesamten Netzhaut für alle neun Spectralis-OCT-Volumenscans untersucht.

Zur Berechnung der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken wurde auf Basis der automatischen Segmentierungsergebnisse und auf Basis der Korrektur durch einen Experten die Thickness-Map für die genannten Schichten und Schichtgruppen berechnet. Anschließend wurde das ETDRS-Grid manuell im Zentrum der Fovea platziert und ausgehend von der Positionierung wurden die ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken ermittelt. Bei der Positionierung des ETDRS-Grid wurde besonders darauf geachtet, dass die Position des ETDRS-Grid in den automatisch segmentierten Volumenscans äquivalent zu der Position des ETDRS-Grid in den nachkorrigierten Volumenscans war. Der ETDRS-Grid-Sektor 9 wurde für die Schicht NFL, INL und für die Schichtgruppe GCL+IPL aufgrund der nicht vorhandenen Schichtung nicht berechnet und auch in die Untersuchung nicht mit einbezogen. Die aus dem beschriebenen Vorgehen resultierenden Datensets (RP-Algorithmus und Korrektur) wurden anschließend unter Verwendung der Blant-Altman-Methode untersucht. Für jede segmentierte Schicht wurde ein Blant-Altman-Diagramm angefertigt (Abb. 30). Die ETDRS-Grid-Sektor-Zugehörigkeit eines Schichtdickenwertes wurde in den Diagrammen farblich gekennzeichnet (Abb. 30).



- Vergleich der Schichtdicke im zentralen Sektor
- Vergleich der Schichtdicke in den perizentralen Sektoren
- Vergleich der Schichtdicke in den peripheren Sektoren

**Abbildung 30:** Grafische Darstellung der Validierung der ETDRS-Grid-bezogenen Abweichungen der Schichtdicken zwischen der automatischen Segmentierung und der Korrektur durch einen Experten. Blant-Altman-Diagramme für alle segmentierten Schichten, Schichtgruppen und der gesamten Netzhaut. Die durchgezogene blaue Linie veranschaulicht die mittlere Abweichung. Die gestrichelte blaue Linie veranschaulicht das Konfidenzintervall von 95 %. Unten links wird anhand der Farbe die ETDRS-Grid-Sektor-Zugehörigkeit der Schichtdickenwerte gezeigt. (A) Visualisierung der Abweichungen in der Schicht NFL. (B) Visualisierung der Abweichungen in der Schichtgruppe GCL+IPL. (C) Visualisierung der Abweichungen in der Schicht INL. (D) Visualisierung der Abweichungen in der Schichtgruppe OPL+ONL+OLM+IS. (E) Visualisierung der Abweichungen in der Schichtgruppe ISe+OS. (F) Untersuchung der Abweichungen in der Schicht RPE. (G) Untersuchung der Abweichungen in der Netzhaut. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. (Abbildung erstellt mit MATLAB).

In allen Schichten, Schichtgruppen und der gesamten Netzhaut ist die mittlere Abweichung sehr gering und bewegt sich im Bereich von  $-0,1\ \mu\text{m}$  und  $1,4\ \mu\text{m}$  (Abb. 30, Tabelle 5). In der Schicht INL wurde die minimale Abweichung von  $-0,1\ \mu\text{m}$  und in der Schichtgruppe OPL+ONL+OLM+IS wurde die maximale Abweichung von  $1,4\ \mu\text{m}$  festgestellt.

Des Weiteren wurde eine sehr geringe Schwankungsbreite der Übereinstimmung der Schichtdicken zwischen der automatischen Segmentierung durch den Algorithmus und der manuellen Nachkorrektur durch den Experten festgestellt (Abb. 30). Tabelle 5 zeigt die ermittelten schichtbezogenen Abweichungen und das errechnete Konfidenzintervall von 95 %. Der minimale Wert für das Konfidenzintervall von 95 % wurde in der gesamten Netzhaut festgestellt, dieser beträgt  $-0,8\ \mu\text{m}$  und  $1,2\ \mu\text{m}$  (Tabelle 5). Der maximale Wert für das Konfidenzintervall von 95 % wurde in der Schichtgruppe OPL+ONL+OLM+IS festgestellt, dieser beträgt  $-5,9\ \mu\text{m}$  und  $8,9\ \mu\text{m}$  (Tabelle 5). Angesichts der höheren Gesamtschichtdicke dieser Schichtgruppe sind der genannte Wert und somit auch die Schwankungsbreite der Übereinstimmung gering.

**Tabelle 5:** Mit der Blant-Altman-Methode ermittelte schichtbezogene mittlere Abweichungen zwischen der automatischen Segmentierung durch den RP-Algorithmus und der Korrektur durch den Experten und jeweils das ermittelte Konfidenzintervall von 95 %

Schicht	mittlere Abweichung ( $\mu\text{m}$ )	95% KI ( $\mu\text{m}$ )
NFL	0,3	-1,4 bis 2,0
GCL+IPL	-0,4	-2,3 bis 1,4
INL	-0,1	-1,6 bis 1,8
OPL+ONL+OLM+IS	1,4	-5,9 bis 8,9
ISe+OS	-0,7	-4,3 bis 2,8
RPE	0,6	-1,4 bis 2,5
Retina	0,2	-0,8 bis 1,2

### 3.5 Zentrifugale Netzhautdegeneration (STGD)

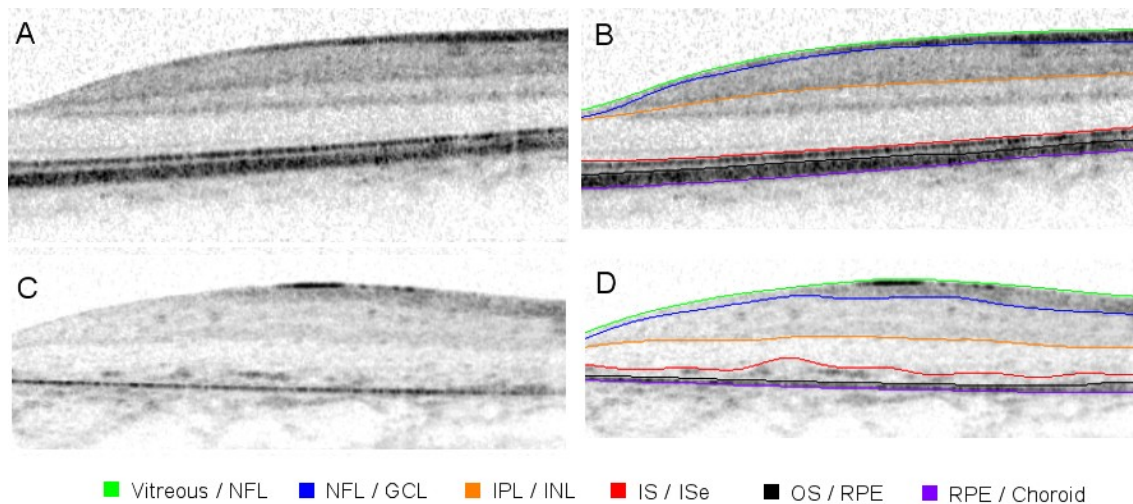
Die Validierung der Segmentierungsergebnisse der Segmentierung von Volumenscans von Patienten mit STGD wurde anhand von neun Spectralis-OCT-Volumenscans durchgeführt. Die Volumenscans deckten einen Bereich von  $6 \times 6$  mm ab und hatten eine sehr variable Anzahl von B-Scans, die zwischen 19 und 49 B-Scans pro Volumenscan mit einer Distanz zwischen den B-Scans von 0,11 mm bis 0,25 mm variierte. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 12 bis 33 Jahre (weitere Details im Abschnitt Material). Für die Segmentierung der Netzhautkonturen wurde der Basisalgorithmus ebenfalls optimiert. Bei dem optimierten Algorithmus wurde zum einen die Anzahl der segmentierten Konturen reduziert, zum anderen die iterative Vorgehensweise bei der Segmentierung der Konturen geändert.

#### 3.5.1 Modifikation des Basisalgorithmus

Die Segmentierung von OCT-Scans mit zentraler Degeneration bringt mehr Probleme. Das erste Problem besteht darin, die äußeren Konturen der Netzhaut zu segmentieren. Das Problem tritt auf, da die Netzhaut zentral in der Fovea stark verdünnt ist. Hier weicht der Basisalgorithmus von den gesuchten Konturen zwischen Vitreous/NFL und IS/ISe ab. Diesem Problem wird entgegengewirkt, indem man zunächst provisorisch die Konturen zwischen OPL/ONL, zwischen IPL/INL und zwischen NFL/GCL segmentiert, ohne zu berücksichtigen, ob diese korrekt segmentiert wurden. Anschließend wird der Suchraum für die Segmentierung der Kontur zwischen

Vitreous/NFL und anhand der drei zuvor segmentierten Konturen begrenzt. Das heißt, alle Kosten unterhalb der drei genannten Konturen werden gelöscht. Das Segmentieren der Kontur zwischen Vitreous/NFL wird nun vorgenommen. Als Nächstes wird die Kontur zwischen RPE/Choroid äquivalent zum Basisalgorithmus segmentiert. Im nächsten Schritt werden die Konturen zwischen IS/ISe und OS/RPE segmentiert. Hier treten weitere Probleme auf, da in OCT-Daten mit STGD die Kontur zwischen IS/ISe meist zerstört ist. Für die Segmentierung dieser Konturen wird die Strategie aus der Segmentierung der Daten mit RP angewandt. Das Überlagern beider Konturen wird hier ebenfalls zugelassen. Im darauffolgenden Schritt wird die Segmentierung der Kontur zwischen NFL/GCL vorgenommen. Die Strategie der NFL/GCL-Kontur lehnt sich an die Segmentierung der inneren Netzhaut an. Zunächst werden die beiden Konturen unterhalb der NFL/GCL-Kontur segmentiert, die einen hellen/dunklen Übergang aufweisen. Anschließend wird der Suchraum für die Segmentierung der NFL/GCL-Kontur anhand der beiden darunterliegenden Konturen und der Kontur zwischen Vitreous/NFL eingegrenzt und die Kontur NFL/GCL segmentiert. Der letzte Segmentierungsschritt besteht darin, die Kontur zwischen IPL/INL zu segmentieren. Die Schwierigkeit bei der Segmentierung dieser Kontur liegt in der Tatsache, dass die inneren Netzhautschichten bei Patienten mit STGD stark zerstört sind. Diesem Problem wird entgegengewirkt, indem man die binären Kosten so präpariert, dass der Segmentierungsalgorithmus nur schwer von der IPL/INL-Kontur abspringt.

In der hier beschriebenen Untersuchung wurden zwei Schichten, drei Schichtgruppen und die gesamte Netzhaut anhand ihrer Dicke untersucht. Als einzelne Schichten wurden die Schichten NFL und RPE betrachtet. Als Schichtgruppen wurden die Schichten GCL+IPL, INL+OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS betrachtet (Abb. 31).



**Abbildung 31:** Ergebnis der modifizierten Segmentierung. Der Basis-Schichtsegmentierungsalgorithmus wurde auf die Segmentierung der Erkrankung STGD in OCT-Daten optimiert. Zusätzlich wird die Segmentierung eines gesunden Probanden gezeigt. (A) Original Makula-B-Scans eines gesunden Probanden. (B) Segmentierungsergebnis des Basis-Schichtsegmentierungsalgorithmus. Durch das Kombinationsfeature wurden die Schichten GCL+IPL, INL+OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS zu Schichtgruppen zusammengefasst, dadurch wurden eine zur STGD-Segmentierung vergleichbare Darstellung und Schichtdickenmessung erreicht. (C) Original Makula-B-Scans durch die Fovea eines Patienten mit STGD. (D) Segmentierungsergebnis des auf OCT-Scans mit STGD optimierten Schichtsegmentierungsalgorithmus. Sechs Schichtkonturen wurden segmentiert, daraus ergeben sich zwei Schichten (NFL, RPE) und drei Schichtgruppen, bestehend aus GCL+IPL, INL+OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. (Abbildung erstellt mit DiOCTA)

### 3.5.2 ETDRS-Grid-bezogene Auswertung

Für die Validierung des MSTDG-Algorithmus im Hinblick auf die Schichtdickenmessung wurden Thickness Mapping und die ETDRS-Grid-Analyse eingesetzt. Abbildung 32 zeigt eine für einen Patienten mit STGD typische ETDRS-Grid-Analyse verglichen mit der ETDRS-Grid-Analyse eines gesunden Probanden.

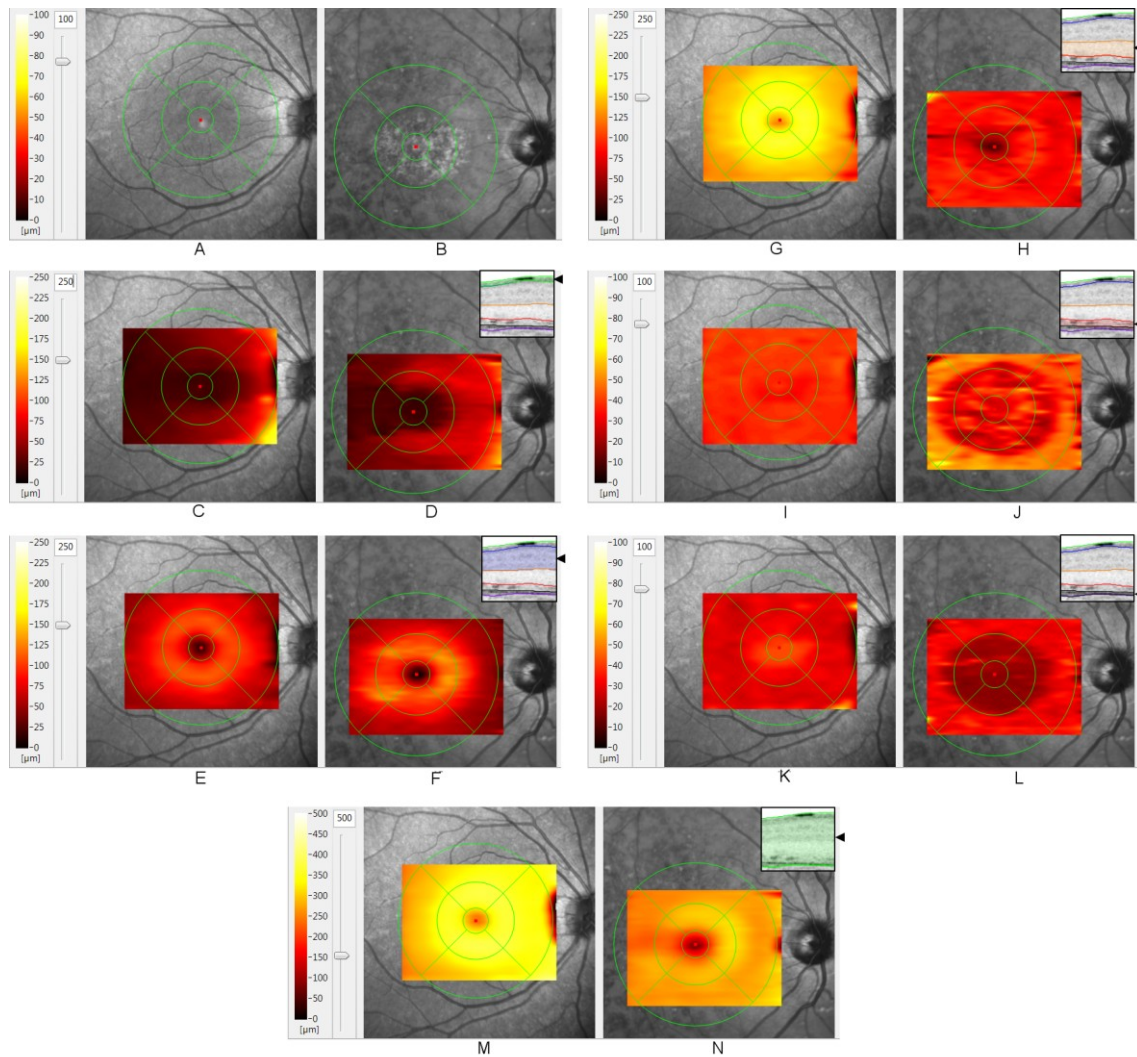
Basierend auf den Ergebnissen der Schichtsegmentierung wurden die Schichtdicken mittels Thickness Mapping und der ETDRS-Grid-Analyse berechnet. Für alle segmentierten Schichten und Schichtgruppen wurde die Thickness Map berechnet. Anschließend wurden auf Basis der Thickness-Map-Analyse die ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken berechnet (Abb. 32).

Der Volumenscan des gesunden Probanden wurde mit dem Basis-Segmentierungsalgorithmus segmentiert. Das Ergebnis der Segmentierung umfasste elf Schichten über den gesamten C-Scan. Die elf Schichtensegmentierungen wurden anschließend durch das Kombinationsfeature in die STGD-5-Schichten-Darstellung mit äquivalenter innerer und äußerer Konturdefinition überführt (Abb. 31).

Bei der ETDRS-Grid-Analyse wurde das Zentrum der ETDRS-Grid zentral in der Fovea platziert, um eine genaue Korrelation der ETDRS-Grid-Sektoren zwischen Patienten mit STGD und gesunden Probanden zu gewährleisten (Abb. 32).

Mithilfe der Falschfarbendarstellung werden morphologische Veränderungen der jeweiligen Netzhautschichten sichtbar. Die Nervenfaserschicht und die Schichtgruppe GCL+IPL des Patienten mit STGD sind im zentralen ETDRS-Grid-Sektor und in den perizentralen Sektoren dicker als die des gesunden Probanden (Abb. 32). In den Schichtgruppen INL+OPL+GCL+OLM+IS, ISe+OS und in der Schicht RPE ist im zentralen ETDRS-Grid-Sektor und in den perizentralen Sektoren eine starke Verdünnung beim Patienten mit STGD erkennbar (Abb. 32). In den peripheren Sektoren ist die Verdünnung der genannten Schicht und Schichtgruppen beim Patienten mit STGD geringer (Abb. 32). Die degenerativen Veränderungen der inneren und äußeren Netzhautschichten wirken sich entsprechend auf die Gesamtnetzhautdicke aus, wobei die Degeneration der äußeren Netzhautschichten überwiegt und die gesamte Netzhaut des Patienten mit STGD dünner ist als die Netzhaut des gesunden Probanden (Abb. 32).





**Abbildung 32:** Thickness-Map-Darstellung über die gesamten C-Scans der zwei segmentierten Schichten (NFL, RPE) und 3 segmentierten Schichtgruppen, bestehend aus GCL+IPL, INL+OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS. (A) Fundus eines gesunden Probanden. (B) Fundus eines Patienten mit STGD. (C) Thickness Map der NFL eines gesunden Probanden. (D) Thickness Map der NFL eines Patienten mit STGD. (E) Thickness Map der Schichtgruppe GCL+IPL eines gesunden Probanden. (F) Thickness Map der Schichtgruppe GCL+IPL eines Patienten mit STGD. (G) Thickness Map der Schichtgruppe INL+OPL+ONL+OLM+IS eines gesunden Probanden. (H) Thickness Map der Schichtgruppe INL+OPL+GCL+OLM+IS eines Patienten mit STGD. (I) Thickness Map der Schichtgruppe ISe+OS eines gesunden Probanden. (J) Thickness Map der Schichtgruppe ISe+OS eines Patienten mit STGD. (K) Thickness Map der RPE eines gesunden Probanden. (L) Thickness Map der RPE eines Patienten mit STGD. (M) Thickness Map der gesamten Netzhaut eines gesunden Probanden. (N) Thickness Map der gesamten Netzhaut eines Patienten mit STGD. In den Schichten NFL und RPE, in den Schichtgruppen GCL+IPL, INL+OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS und in der gesamten Netzhaut können mithilfe der Falschfarbdarstellung der Thickness-Mapping-Funktion Veränderungen in der Schichtdicke eines STGD-Patienten im Vergleich zu einem gesunden Probanden über den gesamten C-Scan beobachtet werden. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. STGD: Morbus Stargardt. **(Abbildung erstellt mit DiOCTA)**

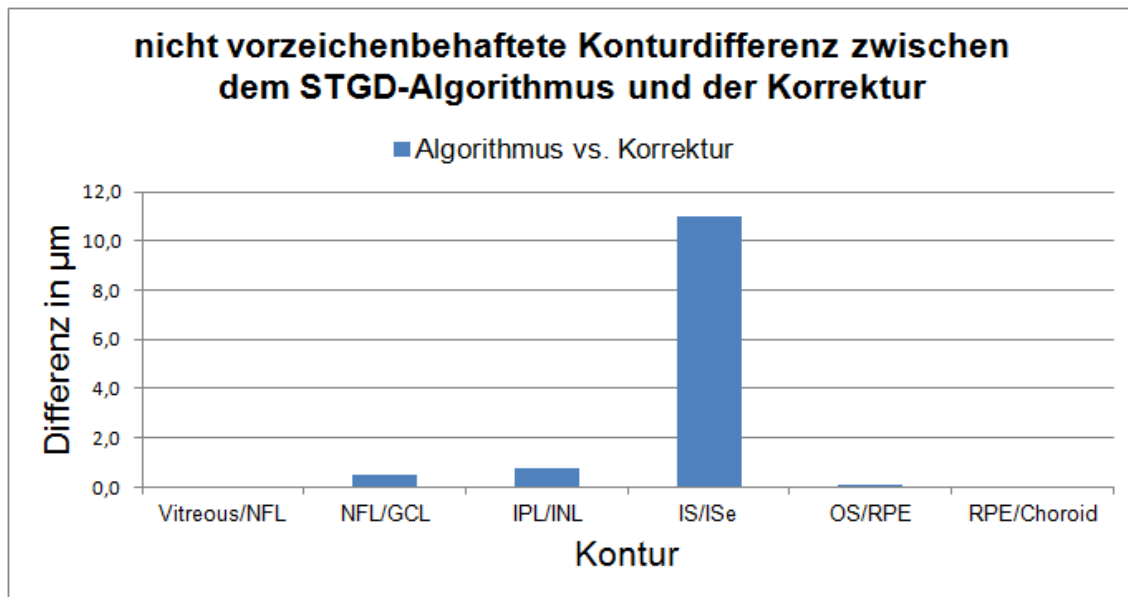
### **3.5.3 Validierung**

Die Basis der Validierung war die automatische Schichtsegmentierung von Spectralis-OCT-Volumenscans von Patienten mit STGD durch den STGD-Algorithmus. Die Segmentierungsergebnisse wurden anschließend von einem Experten überprüft und bei Bedarf manuell nachkorrigiert. Insgesamt wurden acht Volumenscans segmentiert, wodurch sich eine Gesamtmenge von 205 B-Scans ergab, die für die Validierung herangezogen wurden.

Bei der Validierung des STGD-Algorithmus wurden zum RP-Algorithmus äquivalente Validierungsmethoden eingesetzt. Die Abweichungen zwischen der automatischen Segmentierung durch den STGD-Algorithmus und der Nachkorrektur durch den Experten wurden zum einen im Hinblick auf die Konturposition und zum anderen im Hinblick auf die Schichtdickenmessung betrachtet.

#### ***3.5.3.1 Validierung im Hinblick auf die Konturposition***

Die nicht vorzeichenbehaftete Abweichung der Konturposition zwischen der automatischen Segmentierung durch den STGD-Algorithmus und der Nachkorrektur durch einen Experten wurde B-Scan- und konturbezogen durch ein selbstentwickeltes MATLAB-Programm berechnet. Bei der Validierung wurden die Konturen zwischen Glaskörper/NFL, NFL/GCL, IPL/INL, IS/IS<sub>e</sub>, OS/RPE und RPE/Choroid untersucht. Bei einem Datenumfang von 205 B-Scans ergab sich eine Datenmenge von 1230 Konturen pro Set (Algorithmus und Korrektur). Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht das Ergebnis der Validierung.



**Abbildung 33:** Grafische Darstellung der nicht vorzeichenbehafteten Abweichung der Konturposition zwischen der automatischen Segmentierung von 205 Spectralis-OCT-B-Scans von Patienten mit STGD und der Korrektur durch einen Experten. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut.

Die festgestellte nicht vorzeichenbehaftete Abweichung der Konturposition lag im Bereich 0,0  $\mu\text{m}$  und 11,0  $\mu\text{m}$  (Abb. 33). Die minimale Abweichung von 0,0  $\mu\text{m}$  wurde in den Konturen zwischen dem Glaskörper/NFL und RPE/Choroid festgestellt (Abb. 33). In der Kontur zwischen den Schichten IS und ISe, die durch die zentrifugale Degeneration bei Patienten mit STGD stark umorganisiert bzw. nicht vorhanden sind, wurde die maximale Abweichung von 11,0  $\mu\text{m}$  festgestellt. Die Abweichungen der restlichen Konturen NFL/GCL IPL/INL und OS/RPE überschritten den Wert 0,8  $\mu\text{m}$  nicht (Abb. 33). Die numerischen Werte können in der Tabelle A12 im Anhang nachgeschlagen werden.

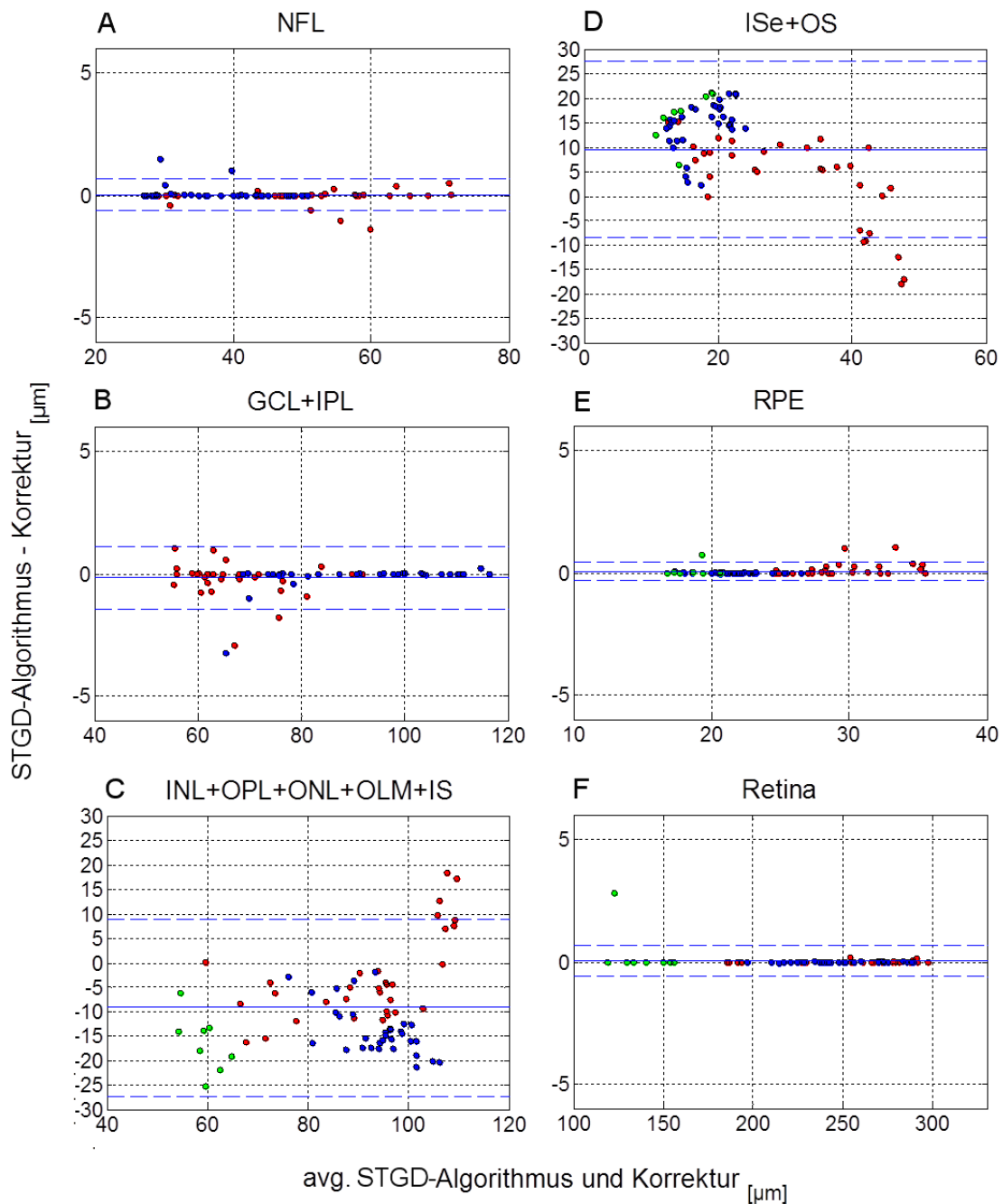
### 3.5.3.2 Validierung im Hinblick auf die Schichtdickenmessung

Bei der Validierung im Hinblick auf die Schichtdickenmessung wurde die ETDRS-Grid-bezogene Abweichung zwischen Schichtdicken betrachtet. Bei der Validierung des STGD-Algorithmus wurden die Schichten NFL, RPE, die Schichtgruppen GCL+IPL, INL+OPL+ONL+OLM+IS, ISe+OS und die gesamte Netzhaut untersucht.

Wie auch bei der Validierung im Hinblick auf die Schichtdickenmessung bei dem RP-Algorithmus wurden die ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken durch die ETDRS-

Grid-Analyse basierend auf der Thickness Map für die genannten Schichten und Schichtgruppen berechnet. Diese wurden zum einen auf Basis der automatischen Segmentierung durch den Algorithmus und zum anderen auf Basis der Nachkorrektur durch einen Experten berechnet. Bei der Berechnung wurde die ETDRS-Grid manuell im Zentrum der Fovea platziert. Darüber hinaus wurde bei der Positionierung der ETDRS-Grid besonders darauf geachtet, dass die Position der ETDRS-Grid in den automatisch segmentierten Volumenscans äquivalent war zu der Position der ETDRS-Grid in den nachkorrigierten Volumenscans. Der ETDRS-Grid-Sektor 9 wurde für die Schicht NFL und für die Schichtgruppe GCL+IPL aufgrund der nicht vorhandenen Schichtung in die Untersuchung nicht mit einbezogen.

Die durch das beschriebene Setup entstandenen Datensets (Algorithmus und Korrektur) wurden wie auch bei der Validierung des RP-Algorithmus mit der Blant-Altman-Methode untersucht. Abbildung 34 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung. Die ETDRS-Grid-Sektor-Zugehörigkeit eines Schichtdickenwertes wurde in den Diagrammen farblich gekennzeichnet (Abb. 34).



**Abbildung 34:** Darstellung der Validierung der ETDRS-Grid-bezogenen Abweichungen der Schichtdicken bei Patienten mit STGD zwischen der automatischen Segmentierung und der Korrektur durch einen Experten. Gezeigt werden Bland-Altman-Diagramme für alle segmentierten Schichten, Schichtgruppen und die gesamte Netzhaut. Die durchgezogene blaue Linie veranschaulicht die mittlere Abweichung. Die gestrichelte blaue Linie veranschaulicht das Konfidenzintervall von 95 %. Unten links wird anhand der Farbe die ETDRS-Grid-Sektor-Zugehörigkeit der Schichtdickenwerte gezeigt. (A) Visualisierung der Abweichungen in der Schicht NFL. (B) Visualisierung der Abweichungen in der Schichtgruppe GCL+IPL. (C) Visualisierung der Abweichungen in der Schichtgruppe

INL+OPL+ONL+OLM+IS. (D) Visualisierung der Abweichungen in der Schichtgruppe ISe+OS. (E) Untersuchung der Abweichungen in der Schicht RPE. (F) Untersuchung der Abweichungen in der Netzhaut. NFL: Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: Innere plexiforme Schicht, INL: Innere Körnerschicht, OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, OLM: Äußere Begrenzungsmembran, IS: Inneres Segment, ISe: Inneres Segment-Ellipsoid, OS: Äußeres Segment, RPE: Retinales Pigmentepithelium, Choroid: Aderhaut. (Abbildung erstellt mit MATLAB).

In den Schichten NFL, RPE in der Schichtgruppe GCL+IPL und für die gesamte Netzhaut wurden sehr geringe Abweichungen zwischen der automatischen Segmentierung und der Korrektur festgestellt. Die mittlere Abweichung liegt in den genannten Schichten zwischen  $-0,2\text{ }\mu\text{m}$  und  $0,1\text{ }\mu\text{m}$  (Abb. 34, Tabelle 6). Der minimale Absolutwert für die minimale Abweichung wurde in der Schicht NFL festgestellt, dieser beträgt  $0,01\text{ }\mu\text{m}$  (Abb. 34, Tabelle 6), wobei das Konfidenzintervall von 95 % von  $-0,7\text{ }\mu\text{m}$  bis  $0,7\text{ }\mu\text{m}$  reichte. Der maximale Absolutwert der mittleren Abweichung wurde in der Schichtgruppe GCL+IPL festgestellt, dieser beträgt  $-0,2\text{ }\mu\text{m}$  mit einem Konfidenzintervall von  $-1,5\text{ }\mu\text{m}$  bis  $1,1\text{ }\mu\text{m}$  (95 %) (Abb. 34, Tabelle 6). Die Konfidenzintervalle der Schicht RPE und der gesamten Netzhaut sind geringfügig kleiner als die der vorher genannten Schichten. Im RPE liegt das Konfidenzintervall zwischen  $-0,3\text{ }\mu\text{m}$  und  $0,5\text{ }\mu\text{m}$ ; für die gesamte Netzhaut liegt es zwischen  $-0,6\text{ }\mu\text{m}$  und  $0,7\text{ }\mu\text{m}$  (Abb. 34, Tabelle 6). Die Konfidenzintervalle der Schicht RPE und der Netzhaut verdeutlichen eine geringere Schwankungsbreite der Übereinstimmung gegenüber der Schicht NFL und der Schichtgruppe GCL+IPL (Abb. 34, Tabelle 6).

Im Gegensatz dazu wurde in den beiden Schichtgruppen INL+OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS sowohl eine deutlich höhere mittlere Abweichung als auch eine höhere Schwankungsbreite der Übereinstimmung festgestellt. In der Schichtgruppe INL+OPL+ONL+OLM+IS betrug die mittlere Abweichung  $-9,2\text{ }\mu\text{m}$  bei einem Konfidenzintervall zwischen  $-27,3\text{ }\mu\text{m}$  und  $8,9\text{ }\mu\text{m}$  (95 %) (Tabelle 6). In der Schichtgruppe ISe+OS wurde eine mittlere Abweichung von  $9,6\text{ }\mu\text{m}$  bei einem Konfidenzintervall zwischen  $-8,4\text{ }\mu\text{m}$  und  $27,6\text{ }\mu\text{m}$  festgestellt (Tabelle 6). Für diese Schichtgruppen kann der STGD-Algorithmus keine interpretierbaren Daten liefern.

**Tabelle 6:** Mit der Blant-Altman-Methode ermittelte schichtbezogene mittlere Abweichungen zwischen der automatischen Segmentierung durch den STGD-Algorithmus und der Korrektur durch den Experten und jeweils das ermittelte Konfidenzintervall von 95 %.

Schicht	mittlere Abweichung ( $\mu\text{m}$ )	95% KI ( $\mu\text{m}$ )
NFL	0,01	-0,7 bis 0,7
GCL+IPL	-0,2	-1,5 bis 1,1
INL+OPL+ONL+OLM+IS	-9,2	-27,3 bis 8,9
ISe+OS	9,6	-8,4 bis 27,6
RPE	0,1	-0,3 bis 0,5
Retina	0,04	-0,6 bis 0,7

## 4 Diskussion

Die Optische Kohärenztomographie hat in den vergangenen Jahren die Diagnostik in der Augenheilkunde revolutioniert. Zusätzlich wurde durch diese nichtinvasive Methode zur Darstellung der Netzhaut der Komfort für den Patienten gesteigert (Hee et al., 1995; Tanner et al., 2001; Puliafito et al., 1995). Moderne OCT-Geräte bieten höhere Auflösungen der Netzhaut und schnellere Aufnahmezeiten (Huang et al., 1991; Hee et al., 1995; Puliafito et al., 1995; Cense et al., 2004; Apushkin et al., 2004; Ergun et al., 2005; Schmidt-Erfurth et al., 2005; Peroni et al., 2006). Insbesondere der Wechsel von Time-Domain-OCT-Geräten zu Spectral-Domain-OCT-Geräten stellte einen immensen Fortschritt in der axialen Auflösung und der Aufnahmezeit dar (De Boer et al., 2003; Chen et al., 2005; Nassif et al., 2004). Darüber hinaus verfügen die Spectral-Domain-OCT-Geräte über weitere Funktionen wie Eye Tracking und Noise-Reduktion, die zu einer wesentlichen Verbesserung der Bildqualität beitragen (Sander et al., 2005; Sakamoto et al., 2008; De Smet et al., 2009; Pappuru et al., 2012; Chin et al., 2012). Dadurch wird die Visualisierung der Netzhautstrukturen deutlich verbessert. Des Weiteren bieten die Hersteller der OCT-Geräte Segmentierungsalgorithmen an, die in der Lage sind, die Konturen der Netzhaut zu segmentieren. Jedoch unterscheidet sich die Definition der Netzhautkonturen in den Algorithmen von Hersteller zu Hersteller (Chin et al., 2012; Polito et al., 2005; Stetson et al., 2007; Patel et al., 2008; Bruce et al., 2009). Dadurch ergeben sich signifikante Unterschiede in den Schichtdickenmessungen (Wang et al., 2012; Ho et al., 2009; Chopovska et al., 2010; Sull et al., 2010; Leung et al., 2008; Knight et al., 2009; Buchser et al., 2012; Grover et al., 2010; Mylonas et al., 2009; Han et al., 2009; Foroogbain et al., 2008; Wolf-Schnurrbusch et al., 2009; Giani et al., 2012; Kim et al., 2010). Ein weiterer Nachteil ergibt sich durch die eingeschränkte Anzahl der segmentierten Schichten, welche sich nur auf die Segmentierung der Netzhaut beschränkt. Die Segmentierung mehrerer intraretinaler Schichten wurde in den vergangenen Jahren immer mehr zu einem notwendigen Werkzeug (Hood et al., 2011; Hood et al., 2009). Durch solch eine Möglichkeit können neue Erkenntnisse über die einzelnen intraretinalen Schichten der menschlichen Netzhaut gewonnen werden. Des Weiteren lassen sich Veränderungen der Netzhautschichten bei Vorliegen von Netzhauterkrankungen untersuchen und z.B. der Heilungseffekt nach Verabreichung von Medikamenten in Multicenterstudien kontrollieren.



In dieser Arbeit wurde ein neuer, geräteunabhängiger automatischer Schichtsegmentierungsalgorithmus entwickelt, indem das Segmentierungsproblem in ein graphentheoretisches Optimierungsproblem umgewandelt wurde. Das graphentheoretische Optimierungsproblem wurde mit linearer Laufzeitkomplexität mithilfe des Dijkstra-Algorithmus in Adjazenzlistendarstellung gelöst. Als Basiskostenfunktion wurde der Gradient von „hell zu dunkel“- und „dunkel zu hell“-Übergängen in axialer Richtung verwendet. Als stabilisierender Kostenterm wurden zunächst die binarisierten „hell zu dunkel“- und „dunkel zu hell“-Übergänge in axialer Richtung verwendet. Der automatische Algorithmus segmentiert unter optimalen Bedingungen bis zu elf Schichten bei OCT-Daten der verwendeten OCT-Geräte. Die Genauigkeit der automatischen Schichtsegmentierung wurde unter Zunahme von insgesamt 91 B-Scans von gesunden Probanden anhand zweier unterschiedlicher Verfahren mit der manuellen Segmentierung durch Experten validiert. Die Ergebnisse zeigten eine hohe Performance sowohl in Bezug auf die Konturpositionen einzelner Schichten als auch auf die ETDRS-Grid-bezogene Schichtdickenmessung.

Ausgehend davon wurde zum ersten Mal eine geräteübergreifende Untersuchung der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken von gesunden Probanden durchgeführt, in die drei OCT-Geräte verschiedener Generationen involviert waren und insgesamt neun Netzhautschichten betrachtet wurden. Die Besonderheit der Untersuchung war die geräteübergreifende einheitliche Definition der Netzhautschichten, welche den direkten Vergleich der Schichtdicken erst ermöglicht hat.

Darüber hinaus wurde der Algorithmus auf die Segmentierung der zentripetalen Netzhautdegeneration RP und die zentrifugale Netzhautdegeneration STGD optimiert (RP-Algorithmus, STGD-Algorithmus). Die Optimierungen beinhalten zum einen die Änderung der iterativen Vorgehensweise bei der Segmentierung der Netzhautschichten und zum anderen die Reduktion der segmentierten Netzhautschichten, die auf die starke Umorganisation der Schichten bei den genannten Erkrankungen zurückzuführen ist. Bei der zentripetalen Netzhautdegeneration RP ist der RP-Algorithmus in der Lage, drei Schichten und drei Schichtgruppen zu segmentieren. Bei der zentrifugalen Netzhautdegeneration ist der STGD-Algorithmus in der Lage, zwei Schichten und drei Schichtgruppen zu segmentieren. Die Genauigkeit und die Auswirkungen einer nachträglichen Korrektur der Schichtkonturen durch einen Experten wurden bei beiden Erkrankungen ebenfalls mit zwei verschiedenen Methoden validiert. Die Validierung

umfasste eine Gesamtmenge von 370 B-Scans von Patienten mit RP und STGD. Die Ergebnisse der Validierung bei retinalen Erkrankungen zeigten ebenfalls eine gute Performance. Die nachträgliche Korrektur der Schichtverläufe hatte mit Ausnahme von zwei Schichten nur geringfügige Auswirkungen auf die ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicke der segmentierten Schichten (siehe Ergebnisse S. 61-81).

Zusätzlich wurden verschiedene Analysemethoden, wie die Schichtdickenprofile, Thickness Mapping und ETDRS-Grid-Analyse, entwickelt. Die genannten Methoden sind zwar in der gerätespezifischen Software der Gerätehersteller vorhanden, jedoch sind diese durch die Menge der dort segmentierten Schichten limitiert. Die in dieser Arbeit entwickelten Methoden Schichtdickenprofile, Thickness Mapping und ETDRS-Grid-Analyse sind in der Lage, die Segmentierungsergebnisse aller segmentierten Schichten quantitativ zu visualisieren.

Darüber hinaus wurde die Software mit zusätzlichen manuellen Methoden, wie manuelle Schichtkorrektur und Schichtkombinierung, für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen OCT-Geräten optimiert.

#### **4.1 Genauigkeit der Schichtsegmentierung**

Die Genauigkeit des Algorithmus bei gesunden Probanden wurde im Vergleich mit manueller Segmentierung durch drei unabhängige Experten anhand zweier unterschiedlicher Verfahren validiert. In Bezug auf die Genauigkeit der automatischen Segmentierung wurden in der Vergangenheit ähnliche quantitative Studien zur manuellen und automatischen Segmentierung veröffentlicht. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Hinblick auf die Genauigkeit mit anderen Studien verglichen (Garvin et al., 2008; Chui et al., 2010; Yang et al., 2010; Garvin et al., 2009; Quellec et al., 2010). Die Arbeiten, welche eine 3-D-Segmentierung verfolgten, zeigten eine mittlere Differenz in der Konturposition von  $5,69 \pm 2,41 \mu\text{m}$  (Garvin et al., 2008),  $6,1 \pm 2,9 \mu\text{m}$  (Garvin et al., 2009) und  $5,75 \pm 1,37 \mu\text{m}$  (Quellec et al., 2010) zwischen der Segmentierung durch den Algorithmus und Experten. Arbeitsgruppen, die einen 2-D-Ansatz verfolgten, erreichten eine mittlere Differenz von  $3,39 \pm 0,96 \mu\text{m}$  (Chui et al., 2010) und  $3,03 \pm 2,65 \mu\text{m}$  (Yang et al., 2010). Zusammengenommen beschrieben die veröffentlichten Arbeiten Unterschiede zwischen den jeweiligen Algorithmen und erfahrenen Bewertern zwischen 3 und mehr als 6  $\mu\text{m}$  im Durchschnitt.

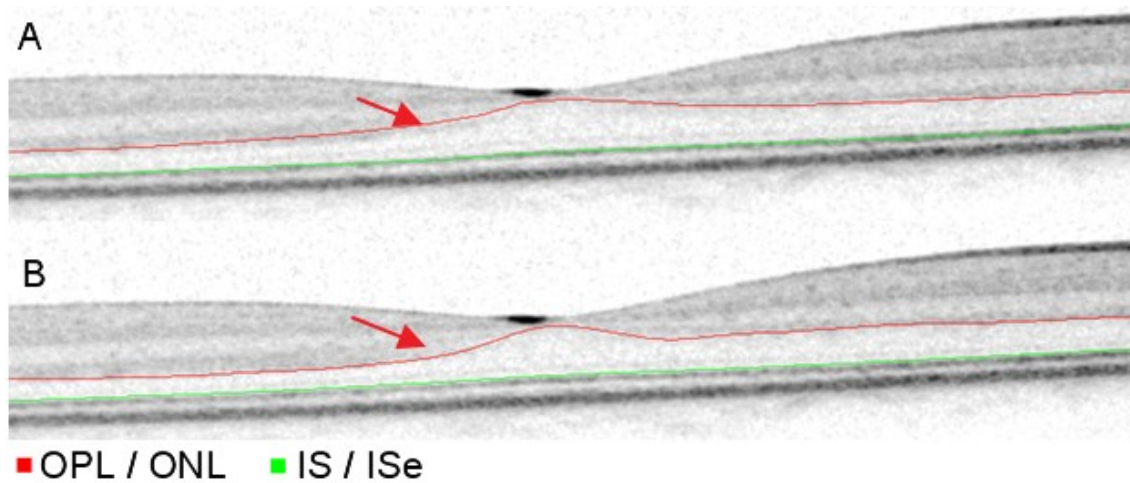
#### **4.1.1 Validierung der Genauigkeit anhand der Konturposition**

Die quantitative Validierung der automatischen Segmentierung anhand der Konturposition zeigte insgesamt gute Resultate, die vergleichbar mit manueller Segmentierung von mehreren Experten waren. In den meisten Fällen lag die absolute Differenz zwischen den Experten und dem Algorithmus im Bereich von 2,73 bis 7,8  $\mu\text{m}$ . Die Differenz zwischen den Experten war vergleichbar mit der Differenz zwischen dem Algorithmus und den Experten, diese lag im Bereich von 1,95 bis 7,8  $\mu\text{m}$ . In den Konturen GCL/IPL und ONL/OLM wurde eine absolute Abweichung bis zu 15,0  $\mu\text{m}$  beobachtet. In diesen Konturen war die höchste relative Abweichung zwischen den Experten untereinander und zwischen dem Algorithmus und den Experten festzustellen. Diese hohe Abweichung kann auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass die jeweiligen Konturen beim OCT mit geringem Kontrast dargestellt werden. Unter solchen Umständen ist die manuelle Segmentierung subjektiv und hängt von der Erfahrung der Experten ab. Die absolute Differenz zwischen dem Algorithmus und den Experten über alle Konturen betrug  $5,5 \pm 1,9 \mu\text{m}$ . Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen der 3-D-Segmentierungsalgorithmen (Garvin et al., 2008; Garvin et al., 2009; Quellec et al., 2010). Verglichen mit den veröffentlichten 2-D-Segmentierungsalgorithmen (Chui et al., 2010; Yang et al., 2010) ist die absolute Differenz etwas höher. Die höhere Differenz kann auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass B-Scans mit stark variierendem Kontrast und variierenden Rauschverhältnissen verwendet wurden, zudem waren die Experten untrainiert. Darüber hinaus wurde die Validierung zwischen drei Experten und dem Algorithmus auf zwölf verschiedenen Konturen durchgeführt. In den Werken anderer Gruppen wurden die Validierungen mit weniger Konturen durchgeführt.

#### **4.1.2 Validierung der Genauigkeit in Bezug auf die Schichtdickenmessung**

Die zweite Metrik zeigte, dass die automatische Dickenmessung genaue Ergebnisse liefert. Die mittlere Abweichung zwischen den ersten beiden Experten und dem Algorithmus betrug  $1,29 \pm 1,33 \mu\text{m}$ . 95 % aller Einzelmessungen waren innerhalb des Konfidenzintervalls von 95 %. Interessanterweise zeigte die Schichtdickenmessung im Vergleich zum dritten Experten signifikante Unterschiede. Wir beobachteten, dass in einigen OCT-B-Scans, die unter einem Scanwinkel von 30 Grad gemacht wurden, in der OPL Reflexionen dargestellt sind, die nicht dem tatsächlichen Schichtverlauf entsprechen. In diesen Fällen ist die Segmentierung des Experten im Gegensatz zum

Algorithmus subjektiv und beruht auf seiner Erfahrung. Der Algorithmus hingegen folgt seiner Berechnung und segmentiert entlang der stärksten Kante im Bild. Dieses Problem wird in der Abbildung 35 hervorgehoben.



**Abbildung 35:** Automatische gegen manuelle Segmentierungsergebnisse an einem B-Scan, der unter einem Aufnahmewinkel von 30° gemacht wurde. Die OPL hat eine Reflexion, die nicht mit dem tatsächlichen Schichtverlauf übereinstimmt. (A) Manuelles Segmentierungsergebnis. (B) Automatisches Segmentierungsergebnis. OPL: Äußere plexiforme Schicht, ONL: Äußere Körnerschicht, IS: Inneres Segment, IS/ISe: Inneres Segment-Ellipsoid. (Abbildung erstellt mit DiOCTA)

In solchen Situationen unterscheiden sich jedoch die Segmentierungen zwischen den Experten ebenfalls; die Experten sind sich über den tatsächlichen Konturverlauf nicht einig. Für den Algorithmus ist es nicht möglich, den tatsächlichen Konturverlauf zu erraten, da er über kein Expertenwissen verfügt. Als Lösung für dieses Problem könnte man die Anzahl der Schichten reduzieren, z.B. im Hinblick auf eine modifizierte Darstellung der Schichten nach Hood (Hood et al., 2011).

#### 4.1.3 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeitsanalyse der Schichtsegmentierung wurde mit der Intra-Klassenkorrelation (ICC) und dem Koeffizienten der Variation (CV) getestet (Tabelle 4). Die Ergebnisse zeigen eine hohe Reproduzierbarkeit, der ICC liegt im Bereich von 0,987 und 0,999 und der CV überschreitet die 5 %-Grenze nicht. Die Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsanalyse sind vergleichbar mit denen von Yang et al. 2010.

#### **4.1.4 Limitierung der Schichtsegmentierung**

Ebenso wichtig ist es, die Grenzen des Algorithmus zu identifizieren. Ein Problem, das immer bleiben wird, ist die Tatsache, dass in Situationen, wo die Schichten nicht sichtbar sind, der Algorithmus versucht, trotzdem die definierte Anzahl von Schichten zu segmentieren. Der Experte ist im Gegensatz zum Algorithmus in der Lage, das Fehlen von Schichten zu erkennen und entsprechend darauf zu reagieren. Für solche Situationen wurden verschiedene Lösungen entwickelt. Zum Beispiel kann der Benutzer die Schichten nach der Segmentierung zusammenfassen. Das Zusammenfassen von Schichten ist frei konfigurierbar. Ein weiteres Problem besteht, wenn der Kontrast zu niedrig ist und somit die Schichtkontur nicht sichtbar ist. In diesen Fällen ist es wichtig, dass der Benutzer die Daten überprüft und die falsch segmentierten Konturen manuell korrigiert. Das impliziert auf der anderen Seite, dass der Segmentierungsalgorithmus nur ab einer bestimmten Qualität der OCT-Scans eingesetzt werden sollte.

#### **4.2 Geräteübergreifende Untersuchung der gesunden Netzhaut**

Der Schichtsegmentierungsalgorithmus wurde geräteunabhängig programmiert; dadurch ist er in der Lage, B-Scans von verschiedenen OCT-Geräteherstellern zu segmentieren. Ausgehend von den technischen Möglichkeiten der Schichtsegmentierung wurde die gesunde Netzhaut anhand der OCT-Daten der Geräte Stratus-OCT, RTVue-100 und Spectralis-OCT untersucht.

Das Stratus-OCT ist das älteste der drei beschriebenen OCT-Geräte und basiert als einziges auf dem TD-OCT-Prinzip. Es verfügt über die geringste axiale Auflösung von 10  $\mu\text{m}$ . Bei Stratus-B-Scans ist der Schichtsegmentierungsalgorithmus in der Lage, unter optimalen Bedingungen bis zu neun Netzhautschichten zu segmentieren.

Die zwei anderen Geräte basieren alle auf der SD-OCT-Technologie und erreichen somit eine höhere axiale Auflösung, die im Bereich von 4–6  $\mu\text{m}$  liegt. Bei B-Scans des RTVue-100 (Optovue) kann der Algorithmus unter optimalen Bedingungen bis zu elf Schichten segmentieren. Die höhere Anzahl der segmentierten Schichten ist darauf zurückzuführen, dass das RTVue-100 zum einen ein SD-OCT-Gerät ist und daher eine maximale axiale Auflösung von 5  $\mu\text{m}$  erreicht; zusätzlich verfügt das RTVue-100-OCT über eine Bildmittelung bei Einzelscans und Cross-Line-Scans. Durch die Bildmittelung werden 16 B-Scans von ein und derselben Stelle im Fundus aufgezeichnet und

anschließend gemittelt, wodurch das Rauschen im sich ergebenden B-Scan reduziert wird.

Das Spectralis-OCT erreicht eine Sonderstellung bei den hier genannten OCT-Geräten. Über die Tatsache hinaus, dass es ein SD-OCT-Gerät ist und über eine maximale axiale Auflösung von 4  $\mu\text{m}$  verfügt, besitzt es noch weitere technische Features, die sich positiv auf die Bildqualität auswirken. Wie das RTVue-100 verfügt auch das Spectralis-OCT über eine Bildmittelung und darüber hinaus über ein aktives Eye Tracking, wodurch kleinste Augenbewegungen kompensiert und dadurch mehrere B-Scans an genau derselben Position aufgenommen werden, was sich positiv auf die Bildqualität der B-Scans auswirkt. Durch die zusätzliche Rauschunterdrückung werden „Bildrauschen“ und „echte“ Gewebesignale voneinander getrennt, wodurch Rauschanteile effektiv unterdrückt werden. Bei B-Scans des Spectralis-OCT ist der Algorithmus, wie auch bei B-Scans des RTVue-100-OCT, in der Lage, elf Netzhautschichten unter optimalen Bedingungen zu segmentieren.

In dieser Arbeit wurden zum ersten Mal Schichtsegmentierungsergebnisse von einem Algorithmus, verglichen mit den OCT-Daten von drei verschiedenen Geräten, ausgewertet. In den vergangenen Jahren verglichen viele Arbeitsgruppen die Segmentierungsergebnisse von gerätespezifischen Segmentierungsalgorithmen (Wang et al., 2012; Ho et al., 2009; Chopovska et al., 2010; Sull et al., 2010; Leung et al., 2008; Knight et al., 2009; Buchser et al., 2012; Grover et al., 2010; Mylonas et al., 2009; Han et al., 2009; Foroogbain et al., 2008; Wolf-Schnurrbusch et al., 2009; Giani et al., 2012; Kim et al., 2010). In diese Studien wurden bis zu sechs verschiedene OCT-Geräte involviert (Übersicht der Arbeiten in Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Mittlere normale Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$  von gesunden Probanden, im zentralen ETDRS-Grid-Sektor von dieser und anderen Studien. X: Geräte, die in den aufgeführten Studien nicht untersucht wurden.

<b>Gerät /Autoren</b>	<b>Stratus-OCT (Radial lines)</b>	<b>3D OCT-1000 (3D Makula)</b>	<b>RTVue-100 (MM5)</b>	<b>Cirrus Cube 512x128</b>	<b>Spectralis- OCT (Volume scan)</b>	<b>SOCT Copernicus</b>
(Chopovska et al., 2010)	201.6 $\pm$ 18.1	x	X	x	277.4 $\pm$ 16.8	x
(Sull et al., 2010)	203.3 $\pm$ 17	231 $\pm$ 16	267 $\pm$ 15	262 $\pm$ 16	x	x
(Leung et al., 2008)	195.6 $\pm$ 17.2	216.4 $\pm$ 18.0	X	x	x	x
(Grover et al., 2010)	202.3				271.4	x
(Mylonas et al., 2009)	198	224	X	256	274	x
(Han et al., 2009)	206 $\pm$ 25	x	X	259 $\pm$ 19	279 $\pm$ 21	x
(Wolf-Schnurrbusch et al., 2009)	213 $\pm$ 19	x	245 $\pm$ 28	276 $\pm$ 17	288 $\pm$ 16	246 $\pm$ 23
(Giani et al., 2012)	201 $\pm$ 24	229 $\pm$ 24	259 $\pm$ 21	269 $\pm$ 27	283 $\pm$ 27	182 $\pm$ 42
Diese Studie	268.6 $\pm$ 11.3	x	270.1 $\pm$ 11.2.2	x	275.5 $\pm$ 15.1	x

Tabelle 7 veranschaulicht eindeutig die Unterschiede in der Netzhautdickenmessung zwischen den verschiedenen OCT-Geräten. Zusätzlich haben Giani und ihre Kollegen eine detaillierte Konvertierungstabelle zur Konvertierung der Netzhautschichtdicke zwischen sechs verschiedenen OCT-Geräten angefertigt, um die Unstimmigkeiten in der Netzhautdickenmessung zwischen den Geräten zu kompensieren (Giani et al., 2012). Die Ergebnisse solcher Studien deuten an, dass der Vergleich der Netzhautdicke, basierend auf gerätespezifischen Algorithmen, nahezu unmöglich ist (Wang et al., 2012; Ho et al., 2009; Chopovska et al., 2010; Sull et al., 2010; Leung et al., 2008; Knight et al., 2009; Buchser et al., 2012; Grover et al., 2010; Mylonas et al., 2009; Han et al., 2009; Foroogbain et al., 2008; Wolf-Schnurrbusch et al., 2009; Giani et al., 2012; Kim et al., 2010). Diese Schlussfolgerung ist im Wesentlichen auf die Tatsache zurückzuführen, dass die äußere Netzhautkonturposition zwischen verschiedenen OCT-Geräten variiert. Daher sind alle gerätespezifischen Segmentierungsalgorithmen eine wichtige Quelle der variablen Schichtdickenmessungsergebnisse. Der wesentliche Unterschied unserer Studie zu bisher durchgeführten Vergleichsstudien ist zunächst die einheitliche Definition der Konturposition bei den verschiedenen OCT-Geräten, zweitens eine deutlich höhere Anzahl der segmentierten Netzhautschichten und drittens wurden alle Segmentierungen mit nur einem Segmentierungsalgorithmus durchgeführt. Daher wurden in unserer Studie die zuvor in anderen Studien als wahrscheinlichste Fehlerquellen identifizierten Eigenschaften, wie unterschiedliche Konturpositionen und verschiedene Segmentierungsalgorithmen, beseitigt. Unseres Wissens wurde zuvor keine andere Studie veröffentlicht, die die Schichtdicke von neun verschiedenen Netzhautschichten, gemessen an drei OCT-Geräten unter der Bedingung, dass alle Schichten mit einer einheitlichen Konturposition gemessen wurden, verglichen hat.

#### **4.2.1 Geräteübergreifender Vergleich der Netzhautdicke**

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die mittlere Netzhautdicke, gemessen an OCT-Scans der Geräte Spectralis-OCT, RTVue-100 und Stratus-OCT unter der Bedingung, dass innere und äußere Begrenzungskonturen der Netzhaut einheitlich sind, vergleichbar ist. Die T-Test-Analyse (Abb. 26 I. J und II. J) zeigt, dass die Differenz in der mittleren Netzhautdicke nicht signifikant ist. Die Blant-Altman-Analyse wurde verwendet, um die Übereinstimmung der Einzelmessungen jeder Messwiederholung eines Probanden an den drei OCT-Geräten zu untersuchen (Abb. 25). Die Untersuchung



zeigt, dass die Netzhautdicke eines Probanden, gemessen an verschiedenen OCT-Geräten, in Einzelfällen starke Abweichungen zwischen den Geräten aufweisen kann.

#### **4.2.2 Geräteübergreifender Vergleich der Netzhautschichten**

Der Vergleich der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken zeigt eine hohe Übereinstimmung der Schichtdicken zwischen den verwendeten OCT-Geräten. Im Vergleich zwischen dem Spectralis-OCT und Stratus-OCT zeigten vier von zehn verglichenen Schichten signifikante Unterschiede in der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicke (Abb. 26. I.). Beim Vergleich von Spectralis-OCT und RTVue-100 zeigten nur zwei von zehn verglichenen Schichten signifikante Unterschiede in der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicke (Abb. 26 II.). Ein Grund hierfür ist die Tatsache, dass im ersten Vergleich die Ergebnisse eines SD-OCT (Spectralis-OCT) und eines TD-OCT (Stratus-OCT) und im zweiten Vergleich die Ergebnisse zweier SD-OCT-Geräte miteinander verglichen wurden. Es ist bekannt, dass Eigenschaften der SD-OCT-Geräte, wie höhere axiale Auflösung, schnellere Aufnahmegeschwindigkeit, Eye Tracking, B-Scan-Mittelung und die Rauschunterdrückung der B-Scans, zu besser aufgelösten Netzhautbildern führen (De Boer et al., 2003; Wakabayashi et al., 2009; Sander et al., 2005; Sakamoto et al., 2008; De Smet et al., 2009; Pappuru et al., 2012; Chin et al., 2012).

Den signifikanten Unterschied in der Dicke der IPL zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT führen wir auf den geringen Kontrast zwischen den Schichten GCL und IPL zurück (Abb. 26 I.C). In Stratus-OCT-Aufnahmen ist die Grenze zwischen den beiden Schichten in den meisten Fällen nicht deutlich sichtbar. Darüber hinaus haben andere Autoren von Schichtsegmentierungsalgorithmen, die auf Stratus-OCT B-Scans basieren, in ihren Arbeiten die genannten Schichten nicht voneinander getrennt (Fernández et al., 2005; Haeker et al., 2006; Haeker et al., 2008; Garvin et al., 2008). Auf der Grundlage unserer Ergebnisse empfehlen wir, sowohl bei Stratus-OCT B-Scans als auch bei Spectralis-OCT-B-Scans die Schichten nicht voneinander zu trennen.

Die signifikanten Schichtdickenunterschiede in der OPL lassen sich vor allem auf den geringen Kontrast zwischen den Netzhautschichten OPL und ONL in Stratus-OCT-B-Scans zurückführen. Darüber hinaus wird eine hinreichend genaue Messung der OPL durch die Reflexion der HFL in Abhängigkeit vom Einstiegsunkt auf der Pupille erschwert (Lujan et al., 2011). Obwohl die Kontur zwischen OPL und ONL segmentiert

werden kann, entstehen in den meisten Fällen starke Schwankungen in den Segmentierungsergebnissen aufgrund der genannten Faktoren.

Signifikante Schichtdickenunterschiede in den Netzhautschichten NFL und ISe wurden in beiden Vergleichen beobachtet. Im Vergleich zu der IPL und OPL ist die ISe eine stark reflektierende Schicht mit einem sehr hohen Kontrast zu den benachbarten Schichten. Basierend auf diesen Eigenschaften wurde die ISe in allen drei Geräten sehr genau segmentiert (Abb. 24 A, C, F). Aufgrund der geringen Gesamtdicke der Schicht ISe in OCT-Aufnahmen führen geringe Abweichungen in der Schichtdicke, die geringer sind als die maximale axiale Auflösung, zum Ablehnen der Nullhypothese des T-Tests (Abb. 26 I.G und II.G).

Der Vergleich der NFL zwischen den genannten OCT-Geräten zeigt ebenfalls signifikante Schichtdickenunterschiede in den meisten ETDRS-Grid-Sektoren zwischen dem Spectralis-OCT und Stratus-OCT oder RTVue-100. Im Vergleich der Messergebnisse zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT wurden in sechs von acht Sektoren signifikante Schichtdickenunterschiede festgestellt (Abb. 26 I. A). Der Vergleich der Messergebnisse zwischen Spectralis-OCT und RTVue-100 zeigte ähnlich signifikante Unterschiede in sechs von acht Sektoren. Wir beobachteten, dass die NFL-Dicke in Spectralis-OCT-B-Scans dicker gemessen wurde als in Stratus-OCT-B-Scans oder RTVue-100-OCT-B-Scans.

Es ist bekannt, dass Unterschiede in der Schichtdicke bei der Messung der Schichtdicke der NFL unter Verwendung verschiedener Geräte auftreten. Knight und Kollegen verglichen die NFL-Messung zwischen Stratus-OCT (TD-OCT) und Cirrus-OCT (SD-OCT) mit geräteabhängigen Algorithmen und beobachteten signifikante Unterschiede zwischen den Messungen beider Geräte (Knight et al., 2009). Die Dicke der NFL bei gesunden Probanden wurde mit dem Cirrus-OCT dünner gemessen als mit dem Stratus-OCT. Buchser und seine Kollegen verglichen die NFL-Dicke auf drei verschiedenen OCT-Geräten (Cirrus-HD-OCT, RTVue-100 und 3-D-OCT-1000) (Buchser et al., 2012). Kim und Kollegen veröffentlichten auch eine vergleichende Studie zu der NFL-Dicke, gemessen beim Stratus-OCT (TD-OCT) und Cirrus (SD-OCT) (Kim et al., 2010). In dieser Studie berichteten sie auch über einen Unterschied in der Schichtdicke der NFL zwischen verschiedenen OCT-Geräten, jedoch war die absolute NFL-

Dickendifferenz signifikant geringer, wenn der Abtastkreis bei Zirkular-Scans immer die gleiche Position abgetastet hatte.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie eine hohe Übereinstimmung der Netzhautschichtdickenmessungen und der gesamten Netzhautdickenmessung zwischen den Geräten Stratus-OCT (TD-OCT), RTVue-100 (SD-OCT) und Spectralis-OCT (SD-OCT). Die wahrscheinlichsten Quellen der Variabilität (d.h. die Definition der Position der Begrenzungskonturen und die verschiedenen Netzhaut-Segmentierungsalgorithmen) wurden in unserer Studie durch die Einführung eines neuen geräteunabhängigen Schichtsegmentierungsalgorithmus mit geräteübergreifender einheitlicher Definition der Begrenzungskonturen eliminiert. Ausgehend von den grundlegenden Parametern unserer Studie beobachteten wir eine bessere Übereinstimmung der Schichtdicke zwischen den beiden SD-OCT-Geräten Spectralis-OCT und RTVue-100 als zwischen dem Spectralis-OCT und dem TD-OCT-Stratus-OCT. Die beobachteten statistisch signifikanten Unterschiede in unserer Studie konnten nicht exakt erklärt werden. Aufgrund unserer Erkenntnisse schlussfolgern wir, dass das Problem des Vergleichs von retinalen Schichtdicken zwischen verschiedenen Geräten multifaktoriell ist. Mögliche Erklärungen für die Unterschiede in den Dickenmessungen sind zum Beispiel die zugrunde liegende Technologie (TD/SD-OCT), Variabilität in der Bildqualität, Variabilität in den technischen Spezifikationen der verwendeten Geräte (Tabelle 2), die Variabilität in den Makula-Mapping-Protokollen (Tabelle 3), die exakte zentrale ETDRS-Grid-Position, der Abstand zwischen den B-Scans, genaue Scan-Position und Scan-Bereich, Unterschiede in der Scan-Zeit der verwendeten OCT-Geräte und die Erfahrung des Bedieners beim Einsatz unterschiedlicher OCT-Geräte. Da es keine externe Validierung für die Messungen von den OCT-Geräten, wie z.B. histologische Daten, gibt, ist es unmöglich zu wissen, welches Instrument genauer ist (Knight et al., 2009).

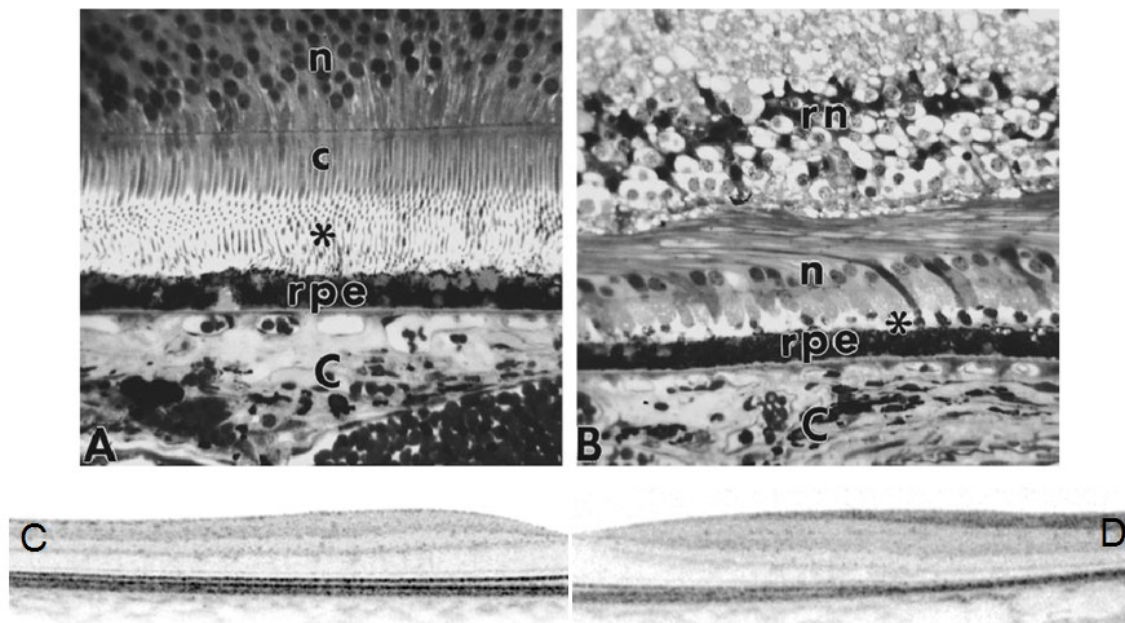
#### **4.2.3 Limitierung der Geräteunabhängigkeit**

Aufgrund der geräteunabhängigen Implementierung des Schichtsegmentierungsalgorithmus lässt sich der Algorithmus auf die Segmentierung von OCT-Scans weiterer Geräte übertragen. Jedoch entstehen hier Limitierungen durch das Dateiformat der Gerätehersteller. Bevor man die B-Scans segmentieren kann, müssen diese in DiOCTA eingelesen werden. Die Exportfunktionen der OCT-Gerätehersteller unterliegen keinem standardisierten Dateiformat, jeder Hersteller

verwendet proprietäre Exportfunktionen mit eigenentwickelten Dateiformaten. Die Spezifikationen der Dateiformate sind nicht öffentlich zugänglich und müssen bei den Geräteherstellern für jedes Gerät angefragt werden. Im Laufe der Entwicklungsarbeiten hat sich herausgestellt, dass die OCT-Gerätehersteller sich massiv dagegen wehren, Dateiformatspezifikationen herauszugeben, was dazu führt, dass die Integration weiterer Geräte sehr schwierig bzw. nahezu unmöglich ist.

### 4.3 Zentripetale Netzhautdegeneration (RP)

In der bisher publizierten Literatur bezüglich der Histopathologie bei RP wurden Schäden der Photorezeptoren mit frühesten histologischen Veränderungen in allen Formen der RP berichtet. Hierzu zählen die Verkürzungen der äußeren Segmente der Photorezeptoren im Einklang mit einer verminderten Neubildung (Milam et al., 1998) (Abb. 36B). Darüber hinaus findet in allen Schichten eine Reduktion von Zellen statt, vor allem in der Photorezeptorschicht (Milam et al., 1998).



**Abbildung 36:** Vergleich zwischen der histopathologischen Darstellung der Erkrankung RP und der In-vivo-Darstellung der Erkrankung RP durch das Spectralis-OCT. (A) Histologische Darstellung der Netzhaut eines gesunden Probanden. (B) Histopathologische Darstellung der Netzhaut eines Patienten mit RP (X-Linked). (C) In-vivo-Darstellung der Netzhaut eines gesunden Probanden mit dem Spectralis-OCT. (D) In-vivo-Darstellung der Netzhaut eines Patienten mit RP mit dem Spectralis-OCT. RP: Retinitis pigmentosa, rpe: Retinales Pigmentepithelium, n: Äußere Körnerschicht, rn: Innere Körnerschicht, C: Choroid, \*: Äußere Segmente. Abbildung aus (Milam et al., 1998)

Die Erkrankung RP wurde in der Vergangenheit von mehreren Arbeitsgruppen anhand von OCT-Aufnahmen untersucht. Vamos und Kollegen untersuchten die Erkrankung RP anhand von Stratus-OCT Radial-Scans von 22 Patienten mit RP und 17 Probanden (Vamos et al. 2011). Die Segmentierung der Netzhautschichten und die anschließende quantitative Vermessung wurden mit der interaktiven Software OCTRIMA durchgeführt, wobei die OCTRIMA über keinen auf die Erkrankung RP optimierten Algorithmus verfügt. In der genannten Studie wurden die Schichten RNFL, GCL+IPL, INL, OPL und ONL betrachtet, Segmentierungsfehler wurden manuell korrigiert. Hood und Kollegen untersuchten die Erkrankung RP anhand von Spectralis-OCT-Einzelscans von 13 Patienten mit RP und 30 Probanden (Hood et al., 2009). Die Segmentierung wurde vollständig manuell mit einer eigenentwickelten Software durchgeführt. Betrachtet wurden nur Einzelscans, die zentral durch die Fovea gelegt wurden. Insgesamt wurden die Schichten RNFL, GCL+IPL, INL, OPL+ONL+OLM+IS, OS+RPE und die gesamte Netzhaut untersucht (Hood et al., 2009).

In dieser Arbeit wurde ein auf die Segmentierung der zentripetalen Degeneration RP optimierter Algorithmus entwickelt (RP-Algorithmus). Die Genauigkeit der Segmentierungsergebnisse wurde anschließend im Hinblick auf die Konturposition und im Hinblick auf die ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicke validiert.

Nachträgliche Korrekturen hatten geringe Auswirkungen auf die Ergebnisse der automatischen Segmentierung. Bezüglich der Genauigkeit im Hinblick auf die Konturposition wurde eine mittlere Abweichung in der Konturposition aller Konturen zwischen RP-Algorithmus und Korrektur von 0,6  $\mu\text{m}$  gemessen. Die maximale Abweichung von 1,0  $\mu\text{m}$  wurde in der Kontur RPE/Choroid gemessen. Projiziert man die mittlere Abweichung in das Pixelkoordinatensystem, so entspricht bei einer optischen axialen Auflösung des Spectralis-OCT von 3,8  $\mu\text{m}$  die mittlere Abweichung dem Wert 0,15 Pixel. Im Mittel hat der Experte die untersuchten Konturen um 0,15 Pixel verschoben. Dieser Wert veranschaulicht die sehr gute Performance der automatischen Segmentierung auch bei pathologischen Veränderungen. Korrekturen der Konturposition wirken sich auch auf die ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicke aus, aus diesem Grund wurde auch die Genauigkeit im Hinblick auf die Schichtdickenmessung untersucht. Hier wurde ebenfalls ein geringfügiger Einfluss der Korrektur auf das ursprüngliche Ergebnis festgestellt. Die absolute mittlere Abweichung der Schichtdicke aller Schichten zwischen der automatischen Segmentierung und der Nachkorrektur

betrug 0,5  $\mu\text{m}$ , bei einer mittleren Schwankungsbreite der Übereinstimmung von  $\pm 2,7 \mu\text{m}$ .

In der zuvor zitierten Arbeit von Vamos et al. 2011, bei der ein automatisches Segmentierungsverfahren zur Segmentierung von B-Scans von Patienten mit RP eingesetzt wurde, wurden die Einflüsse der manuellen Korrektur auf das ursprüngliche Segmentierungsergebnis nicht untersucht. Ausmaß und Aufwand der Korrektur können daher nicht beurteilt werden.

In der Arbeit von Hood et al. 2009 wurden B-Scans von Patienten mit RP vollständig manuell segmentiert. Aufgrund der zeitaufwendigen Natur der manuellen Segmentierung kann eine deutlich geringere Datenmenge im Vergleich zur automatischen Segmentierung in einer vergleichbaren Zeitspanne untersucht werden. Diese Tatsache schließt den Einsatz manueller Analyseverfahren bei großangelegten Multi-Center-Studien aus.

Neben der hohen Genauigkeit der Segmentierung ist das Verfahren schnell. Die automatische Segmentierung benötigt ca. 2 bis 3 Sekunden, um die genannte Anzahl an Schichten in einem B-Scans zu segmentieren. Im Vergleich zu einem Experten, der ca. 5 bis 10 Minuten für einen B-Scan benötigt, ist das nur ein Bruchteil. Bei Bedarf können Konturen nachkorrigiert werden, jedoch zeigen die Ergebnisse, dass der Einfluss der manuellen Nachkorrektur sehr gering ist.

Die Ergebnisse des RP-Algorithmus zeigen ein hohes Potential für den Einsatz der Software in einem Reading Center oder in Multi-Center-Studien. Mithilfe des RP-Algorithmus können große Datenmengen von Patienten mit RP analysiert werden, um so die Veränderungen der retinalen Morphologie zu untersuchen und die Ergebnisse der OCT-Untersuchung mit den Ergebnissen anderer diagnostischer Verfahren, wie z.B. einer Funktionsanalyse, zu korrelieren.

#### **4.4 Zentrifugale Netzhautdegeneration (STGD)**

Die bisher veröffentlichte Literatur bezüglich der computerunterstützten Auswertung von OCT-B-Scans von Patienten mit STGD ist begrenzt.

Lazow und Kollegen (Lazow et al., 2011) untersuchten die Übergangszonen zwischen gesunden und pathologischen Bereichen in Spectralis-OCT-Einzelscans von 30 gesunden Probanden und 20 Patienten mit STGD. Zur Quantifizierung der strukturellen

Veränderungen wurde eine manuelle Schichtsegmentierung eingesetzt. In der Studie wurden die Schichtgruppen OPL+ONL, ISe+OS, RPE+BM untersucht.

Gomes und Kollegen (Gomes et al., 2009) verglichen die strukturellen Veränderungen der Netzhaut bei SD-OCT-Volumenscans von elf Patienten mit STGD mit sichtbaren Veränderungen des Augenhintergrunds bei Fundus-Autofluoreszenzaufnahmen. Eine Schichtsegmentierung kam in dieser Arbeit nicht zum Einsatz.

Chen und Kollegen (Chen et al., 2011) korrelierten den Verlust der Zapfen bei zwölf Patienten mit STGD und 27 gesunden Probanden, visualisiert mit SD-OCT-Volumenscans, mit dem Verlust des Sehvermögens. In dieser Studie kam ebenfalls keine Segmentierung zum Einsatz.

In den zitierten Arbeiten wird durchgehend entweder eine manuelle Segmentierung von B-Scans oder keine Segmentierung zur Untersuchung der zentrifugalen Netzhautdegeneration herangezogen. Diese Tatsache unterstreicht die Komplexität der automatischen Segmentierung der B-Scans von Patienten mit STGD. Hervorgerufen durch Mutationen im ABCA4-Gen (Martinez-Mir et al. 1998, Allikmets et al. 1997) kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer zentrifugalen Degeneration der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels, was wiederum zu einer Verdünnung der gesamten Netzhaut führt (Lazow et al. 2011, Gomes et al. 2009, Chen et al. 2011). Die beschriebenen Merkmale bewirken, dass in einem B-Scan die Morphologie der Netzhaut im Zentrum stark umorganisiert ist, die äußeren Netzhautschichten ONL, IS, ISe, OS sind zum Teil nicht vorhanden. Diese Tatsache ist für die automatische Segmentierung eine besondere Herausforderung.

In dieser Arbeit wurden ein auf die Segmentierung der zentripetalen Degeneration STGD optimierter Algorithmus entwickelt (STGD-Algorithmus) und dessen Genauigkeit validiert.

In fünf von sechs Konturen wurden geringe Auswirkungen der Nachkorrektur auf das ursprüngliche Segmentierungsergebnis in der Konturposition festgestellt (siehe Tabelle A11 im Anhang). Der Mittelwert der Abweichung war 0,3  $\mu\text{m}$  und ist geringer als bei äquivalenten Konturen des RP-Algorithmus. Dementsprechend gering war auch die absolute mittlere Abweichung der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicke der Schichten NFL, RPE, der Schichtgruppe GCL+IPL und der gesamten Netzhaut. Die absolute

mittlere Abweichung der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicke der genannten Schichten betrug  $0,09\text{ }\mu\text{m}$  bei einer mittleren Schwankungsbreite der Übereinstimmung von  $+0,8\text{ }\mu\text{m}$ .

In der Kontur IS/ISe wurde eine höhere Abweichung in der Konturposition festgestellt, diese betrug  $11,0\text{ }\mu\text{m}$ . Die höhere Abweichung in der Konturposition hat zur Folge, dass die mittlere Abweichung in der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicke der Schichtgruppen INL+OPL+ONL+OLM+IS ( $-9,2\text{ }\mu\text{m}$ ) und ISe+OS ( $9,6\text{ }\mu\text{m}$ ) bei einer mittleren Schwankungsbreite der Übereinstimmung von  $+18,1\text{ }\mu\text{m}$  entsprechend größer ausgefallen ist.

Die höhere Schwankungsbreite der genannten Schichtgruppe INL+OPL+ONL+OLM+IS und die negative mittlere Abweichung verdeutlichen, dass der Experte die Kontur IS/ISe am stärksten hin zur Kontur OS/RPE korrigiert hat, wodurch die ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicke der genannten Schicht dicker ausgefallen ist (Abb. 34).

Die Korrektur der Kontur IS/ISe hin zur Kontur OS/RPE bewirkt gleichzeitig, dass die ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicke der Schichtgruppe ISe+OS verringert wird. Die Verringerung der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicke wird durch die positive mittlere Abweichung verdeutlicht (Abb. 34).

Darüber hinaus lässt sich aus der farblichen Kodierung der ETDRS-Grid-Sektor-Zugehörigkeit der Schichtdicken in Abbildung 34 eine Korrekturtendenz ableiten. In den peripheren Sektoren der ETDRS-Grid wurde die Kontur IS/ISe zum Teil hin zur Kontur IPL/INL korrigiert; je zentraler die Sektoren angesiedelt waren, desto höher war die Korrektur in Richtung der Kontur OS/RPE (Abb. 34). Im Zentrum der ETDRS-Grid wurden die Korrekturen ausschließlich in Richtung der Kontur OS/RPE durchgeführt, und zwar mit den höchsten Abweichungen zur automatischen Segmentierung. Dieser Sachverhalt spiegelt die zentrifugale Degeneration der STGD-Erkrankung wider.

Angesichts der starken Umorganisation der retinalen Morphologie der äußeren Netzhautschichten bis hin zu ihrer Unkenntlichkeit ist eine automatische Segmentierung dieser Schichten nicht sinnvoll. Alternativ muss individuell von Experten segmentiert werden, oder die Schichten müssen noch weiter zusammengefasst werden.



Ein vergleichbares Verfahren zur automatischen Segmentierung von B-Scans von Patienten mit STGD ist uns nicht bekannt. Das in dieser Arbeit entwickelte automatische Verfahren zur Segmentierung von B-Scans von Patienten mit STGD und dessen Validierung verdeutlichen einen wesentlichen Fortschritt. Trotz der deutlichen Korrektur einer Kontur mit einem zusätzlichen Zeitaufwand von ca. 1 bis 2 Minuten besteht gegenüber der manuellen Segmentierung des gesamten B-Scans (5 bis 10 Minuten) ein messbarer Vorteil. Unter der Einschränkung, dass bei OCT-Daten von Patienten mit STGD die Anzahl der Schichten weiterhin reduziert wird, zeigen die Ergebnisse des STGD-Algorithmus ebenfalls ein hohes Potential für den Einsatz in Multi-Center-Studien.

Die in dieser Arbeit beschriebene Entwicklung eines Schichtsegmentierungsalgorithmus zur automatischen Analyse von individuellen Netzhautschichten in optischen Kohärenztomographie-B-Scans war einer von zwei Schwerpunkten einer großen Softwareentwicklung. Der zweite Schwerpunkt, die Entwicklung von automatischen Analyseverfahren zu Analyse von lokal begrenzten Strukturen in optischen Kohärenztomographie-B-Scans, wurde in einer separaten Doktorarbeit behandelt. Die resultierenden Segmentierungs- und Analyseverfahren beider Schwerpunkte wurden in Form einer Software DiOCTA (Device independent OCT Analysis) bereitgestellt.

Das Gesamtprojekt wurde gefördert von der von Behring-Röntgen-Stiftung e.V. Marburg.

## 5 Zusammenfassung

Die Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT) als bildgebendes Verfahren vor 20 Jahren hat die Diagnostik in der Augenheilkunde revolutioniert. Sie bietet einen nahezu histologischen Einblick in die Morphologie der Netzhaut durch die In-vivo-Darstellung von intraretinalen Mikrostrukturen in unterschiedlichen Pathologien. Seit der letzten klinisch eingesetzten Entwicklung, dem Spectral-Domain-OCT, bietet sie durch die gesteigerte Scangeschwindigkeit und das höhere Auflösungsvermögen zunehmend mehr Möglichkeiten der automatischen Schichtsegmentierung. Kommerzielle Schichtsegmentierungsalgorithmen sind aufgrund der Segmentierung der Netzhaut, unterschieden in die Schicht-Konturdefinitionen und ihre gerätespezifische Natur, stark limitiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine geräteunabhängige Softwarelösung zur OCT-Analyse entwickelt. Das Hauptmerkmal der Software ist der geräteunabhängige Segmentierungsalgorithmus mit einheitlicher Definition der Schicht-Konturpositionen. Der Algorithmus ist in der Lage, bis zu elf Netzhautschichten in OCT-B-Scans von verschiedenen OCT-Geräteherstellern zu segmentieren. Die Genauigkeit des Algorithmus wurde anhand von zwei unabhängigen Verfahren gegen drei Experten evaluiert. Des Weiteren wurde die Software mit manueller Korrektur, Segmentierung, Schichtkombination und den etablierten Messverfahren wie Thickness-Profiling, Thickness-Mapping und ETDRS-Grid-Analyse ausgestattet.

Erstmalig wurden neun Netzhautschichten und die Netzhaut von gesunden Probanden geräteübergreifend mit einem Algorithmus untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine hohe Übereinstimmung in den Dickenmessungen der Netzhautschichten bei einheitlicher Schicht-Konturposition. Darüber hinaus wurde der Algorithmus auf die Segmentierung von sechs Schichten bei der zentripetalen (RP) und fünf Schichten bei der zentrifugalen (STGD) Netzhautdegeneration optimiert (RP-Algorithmus, STGD-Algorithmus). Die optimierten Varianten des Algorithmus wurden ebenfalls anhand zweier Verfahren evaluiert. Die Ergebnisse zeigen eine hohe Genauigkeit der beiden Algorithmen bei der Segmentierung zentripetaler bzw. zentrifugaler Netzhautdegenerationen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen das Potential der neuen Software für Einsatz in groß angelegten klinischen Studien und Multicenterstudien zur quantitativen Bewertung des Therapieerfolgs mit großen Datenmengen.

## 6 Summary

The introduction of optical coherence tomography (OCT) as a non invasive imaging method 20 years ago has revolutionized the diagnosis in ophthalmology. It provides an almost histological insight into the morphology of the retina by in vivo representation of intra-retinal microstructures in different pathologies. Since the latest development in clinical use, the Spectral-Domain OCT has increased the possibilities for automatic layer segmentation through improved scanning speed a higher axial resolution. Commercial layer segmentation algorithms are very limited due to the segmentation of the entire retina, a distinction in the counter definition and their device-specific nature. For these reasons they allow only a limited quantitative assessment of morphological changes in different pathologies.

In this work a device-independent software solution for OCT analysis was developed. The main feature of the software is the device-independent segmentation algorithm with uniform definition of the layer boundary positions. The algorithm is able to segment up to eleven retinal layers in OCT B-scans of various OCT devices. The accuracy of the algorithm has been evaluated using two independent metrics against 3 experts. Furthermore, the software is equipped with manual correction, segmentation, layer combination and the established methods for layer measurements such as Thickness Profiling, Thickness Mapping and ETDRS grid analysis.

For the first time, nine retinal layers and the retina of healthy subjects were investigated across different devices with one single algorithm. The results show high correlation across the included devices in layer thickness measurements under the condition that the layer boundary position is uniform. In addition, the algorithm has been optimized for the segmentation of 6 layers in centripetal (RP) and 5 layers in centrifugal (STGD) retinal degeneration (RP-Algorithm, STGD-Algorithm). The optimized variants of the algorithm were also evaluated using two methods. The results show a high accuracy of the algorithm in segmentation of retinal diseases.

The results of this study demonstrate the potential of the new software for use in large-scale clinical and multicenter trials for quantitative assessment of therapeutic success with a large amount of data.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

OCT	Optische Kohärenztomographie
SD	Spectral Domain
SD-OCT	Spectral Domain Optische Kohärenztomographie
TD	Time Domain
TD-OCT	Time Domain Optische Kohärenztomographie
cSLO	konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie
Vitreous	Glaskörper
ILM	Inner Limiting Membrane / Innere Begrenzungsmembran
NFL	Nerve Fiber Layer / Nervenfaserschicht
GCL	Ganglien Cell Layer / Ganglienzellschicht
IPL	Inner Plexiform Layer / Innere plexiforme Schicht
INL	Inner Nuclear Layer / Innere Körnerschicht
OPL	Outer Plexiform Layer / Äußere plexiforme Schicht
ONL	Outer Nuclear Layer / Äußere Körnerschicht
OLM	Outer Limiting Membrane / Äußere Begrenzungsmembran
IS	Inner Segment / Innere Segmente
Ise	Inneres Segment-Ellipsoid
OS	Outer Segment / Äußere Segmente
RPE	Retinal Pigmentepithelium / Retinales Pigmentepithelium
Choroid	Aderhaut
SLD	Superluminiscente Diode
UHR	Ultrahigh-Resolution / Hochauflösend
UHR-OCT	Hochauflösende Optische Kohärenztomographie
A-Scan	Amplituden-Scans
B-Scan	Zusammensetzung der parallel dargestellten, vertikalen A-Scans
C-Scans	Zusammensetzung von mehreren B-Scans
CCD	Charge-coupled device
RP	Retinitis Pigmentosa
STGD	Morbus Stargardt
ERG	Ganzfeld-Elektroretinogramm
mfERG	Multifokale-Elektroretinogramm
ABCA4-Gen	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4

ATP	Adenosintriphosphat
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
C++	Programmiersprache
ISO	International Organization for Standardization
GUI	Graphical User Interface / grafische Benutzeroberfläche
GHz	Giga Herz
MHz	Mega Herz
DDR	Double Data Rate
CV	Coefficient of Variation
ICC	Intra Class Correlation
SD	Standardabweichung
ART	Automatic Real Time
EMM5	Enhanced Macula Mapping
DiOCTA	Device independent OCT Analysis
NP	Normale Probanden
OH	Okuläre Hypertension
GP	Glaukom Patienten
PP	Papillenödem
AMD	Altersbedingte Makula Degeneration
DMO	Diabetisches Makula Ödem
UAIN	Unilaterale anterior ischämische optische Neuropathie
ONP	Optische Neuropathie Patienten
PGP	Perimetrische Glaukom Patienten
PPGP	Preperimetrische Glaukom Patienten
RPP	Retinitis Pigmentosa Patienten
Avg	Mittelwert

## 8 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Menschliche Netzhaut betrachtet durch ein Ophthalmoskop. ....	2
<b>Abbildung 2:</b> Organisation der Netzhaut. ....	3
<b>Abbildung 3:</b> Vergleich zwischen der zentralen und peripheren Netzhaut. ....	5
<b>Abbildung 4:</b> Menschliche Fovea. ....	7
<b>Abbildung 5:</b> Histopathologie der Erkrankung RP. ....	8
<b>Abbildung 6:</b> Fundus- und Fundusautofluoreszenzbilder des rechten und linken Auges eines Patienten mit STGD. ....	13
<b>Abbildung 8:</b> A-Scan gemessen an einem Punkt des Augenhintergrundes mit dem Spectralis-OCT (SD-OCT). ....	14
<b>Abbildung 9:</b> B-Scan- und C-Scan-Messungen eines gesunden Probanden, gemessen mit dem Spectralis-OCT (SD-OCT). ....	15
<b>Abbildung 10:</b> Vergleich der Bildqualität von OCT-B-Scans, aufgenommen mit OCT-Geräten unterschiedlicher Generationen. ....	16
<b>Abbildung 11:</b> Visualisierung der Unterschiede in der Bildqualität bei variabler B-Scan-Mittelung anhand von Spectralis OCT B-Scans von einem gesunden Probanden. ....	17
<b>Abbildung 12:</b> Vergleich der Visualisierung der Netzhautstrukturen zwischen OCT (SD-OCT) und Histologie. ....	20
<b>Abbildung 13:</b> Schematische und OCT-Darstellung der zentripetalen (RP) und zentrifugalen (STGD) Degenerationen der Photorezeptoren. ....	22
<b>Abbildung 14:</b> Gerätespezifische Netzhautsegmentierungsalgorithmen. ....	26
<b>Abbildung 15:</b> Schrittweise Darstellung der Funktionsweise des Dijkstra-Algorithmus. ....	38
<b>Abbildung 16:</b> Pseudocode des Dijkstra-Algorithmus zum Berechnen des saatpunktspezifischen Graphen. ....	39
<b>Abbildung 17:</b> SSP-Problem gelöst mit dem Dijkstra-Algorithmus. ....	41
<b>Abbildung 18:</b> Zeitkomplexität der Prioritätsschlangen-Operationen bei verschiedenen Implementierungen sowie die daraus resultierenden Laufzeiten des Algorithmus von Dijkstra. ....	42
<b>Abbildung 19:</b> Visualisierung des iterativen, Elf-Schichten-Segmentierungsprozesses. ....	46
<b>Abbildung 20:</b> Visualisierung der Kostenfunktion,	

die in dieser Arbeit verwendet wurde. ....	50
<b>Abbildung 21:</b> Segmentierungsergebnisse der automatischen und manuellen Segmentierung, gezeigt an einem B-Scan. ....	51
<b>Abbildung 22:</b> Grafische Darstellung der nicht vorzeichenbehafteten Konturdiffferenz zwischen Algorithmus und den drei Experten. ....	52
<b>Abbildung 23:</b> Validierung der Genauigkeit des Algorithmus im Hinblick auf die Konturposition. ....	54
<b>Abbildung 24:</b> Beschreibung des Vergleichs der ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdicken an Scans von drei Geräten. ....	57
<b>Abbildung 25:</b> Blant-Altman-Analyse für die Übereinstimmung in der mittleren Netzhautdicke von B-Scans von verschiedenen OCT-Geräten. ....	58
<b>Abbildung 26:</b> Visualisierung des ETDRS-Grid-bezogenen Schichtdickenvergleichs zwischen verschiedenen OCT-Geräten unter Verwendung des T-Tests bei gepaarten Stichproben. ....	61
<b>Abbildung 27:</b> Ergebnis der modifizierten Segmentierung. ....	64
<b>Abbildung 28:</b> Thickness-Map-Darstellung über die gesamten C-Scans der 3 segmentierten Schichten (NFL, INL, RPE) und 3 segmentierten Schichtgruppen GCL+IPL, OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS. ....	66
<b>Abbildung 29:</b> Grafische Darstellung der nicht vorzeichenbehafteten Abweichung der Konturposition zwischen der automatischen Segmentierung von 165 Spectralis-B-Scans von Patienten mit RP und der Korrektur durch einen Experten. ....	68
<b>Abbildung 30:</b> Grafische Darstellung der Validierung der ETDRS-Grid-bezogenen Abweichungen der Schichtdicken zwischen der automatischen Segmentierung und der Korrektur durch einen Experten. ....	71
<b>Abbildung 31:</b> Ergebnis der modifizierten Segmentierung. ....	74
<b>Abbildung 32:</b> Thickness-Map-Darstellung über die gesamten C-Scans der zwei segmentierten Schichten (NFL, RPE) und 3 segmentierten Schichtgruppen, bestehend aus GCL+IPL, INL+OPL+ONL+OLM+IS und ISe+OS. ....	76
<b>Abbildung 33:</b> Grafische Darstellung der nicht vorzeichenbehafteten Abweichung der Konturposition zwischen der automatischen Segmentierung von 205 Spectralis-OCT-B-Scans von Patienten mit STGD und der Korrektur durch einen Experten. ....	78

<b>Abbildung 34:</b> Darstellung der Validierung der ETDRS-Grid-bezogenen Abweichungen der Schichtdicken bei Patienten mit STGD zwischen der automatischen Segmentierung und der Korrektur durch einen Experten. ....	80
<b>Abbildung 35:</b> Automatische gegen manuelle Segmentierungsergebnisse an einem B-Scan, der unter einem Aufnahmewinkel von 30° gemacht wurde. ....	87
<b>Abbildung 36:</b> Vergleich zwischen der histopathologischen Darstellung der Erkrankung RP und der In-vivo-Darstellung der Erkrankung RP durch das Spectralis-OCT. ....	95



## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Gegenüberstellung der Workstations, die während der Entwicklungsphase eingesetzt wurden. ....	30
<b>Tabelle 2:</b> Vergleich der verschiedenen OCT-Gerätespezifikationen. ....	31
<b>Tabelle 3:</b> Scaneinstellungen für die verwendeten OCT-Geräte. ....	33
<b>Tabelle 4:</b> Ergebnis der Reproduzierbarkeitsanalyse, basierend auf den Segmentierungsergebnissen von drei Volumenscans von zehn gesunden Probanden. ....	55
<b>Tabelle 5:</b> Mit der Blant-Altman-Methode ermittelte schichtbezogene mittlere Abweichungen zwischen der automatischen Segmentierung durch den RP-Algorithmus und der Korrektur durch den Experten und jeweils das ermittelte Konfidenzintervall von 95 %. ....	72
<b>Tabelle 6:</b> Mit der Blant-Altman-Methode ermittelte schichtbezogene mittlere Abweichungen zwischen der automatischen Segmentierung durch den STGD-Algorithmus und der Korrektur durch den Experten und jeweils das ermittelte Konfidenzintervall von 95 %. ....	82
<b>Tabelle 7:</b> Mittlere normale Netzhautdicke in $\mu\text{m}$ von gesunden Probanden, im zentralen ETDRS-Grid-Sektor von dieser und anderen Studien. ....	90
<b>Tabelle A 1:</b> Übersicht über publizierte Arbeiten im Bereich der Schichtsegmentierung bei OCT-Daten. ....	125
<b>Tabelle A 2:</b> Nicht vorzeichenbehaftete Differenz in der Konturposition zwischen Algorithmus und drei Experten in $\mu\text{m}$ . ....	129
<b>Tabelle A 3:</b> Nicht vorzeichenbehaftete Differenz in der Konturposition zwischen drei Experten in $\mu\text{m}$ . ....	130
<b>Tabelle A 4:</b> ETDRS-Grid sektorbezogener Vergleich der Schicht ONL+OLM+IS zwischen Algorithmus und drei Experten in Mikrometern. ....	130
<b>Tabelle A 5:</b> ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken gemessen am Radial-Lines-Protokoll des Spectralis-OCT. ....	131
<b>Tabelle A 6:</b> ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken gemessen am Volume-Scan-Protokoll des Spectralis-OCT. ....	131
<b>Tabelle A 7:</b> ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken gemessen am Radial-Lines-Protokoll des Stratus-OCT. ....	132

<b>Tabelle A 8:</b> ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken gemessen am Enhanced-Macular-Mapping-5 (EMM5) Protokoll RTVue-100. ....	132
<b>Tabelle A 9:</b> ETDRS-Grid-bezogener Schichtdickenvergleich zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT am Radial-Lines-Protokoll unter Verwendung des T-Test bei gepaarten Stichproben. ....	133
<b>Tabelle A 10:</b> ETDRS-Grid-bezogener Schichtdickenvergleich zwischen Spectralis-OCT und RTVue-100 am Volume-Scan und EMM5-Protokoll unter Verwendung des T-Test bei gepaarte Stichproben, ....	133
<b>Tabelle A 11:</b> Nicht vorzeichenbehaftete Differenz in der Konturposition zwischen automatischer Segmentierung von B-Scans von Patienten mit RP und der nachträglichen Korrektur durch den Experten in $\mu\text{m}$ . ....	134
<b>Tabelle A 12:</b> Nicht vorzeichenbehaftete Differenz in der Konturposition zwischen automatischen Segmentierung von B-Scans von Patienten mit STGD und der nachträglichen Korrektur durch den Experten in $\mu\text{m}$ . ....	134

## 10 Literaturverzeichnis

**Ahlers C, Simader C, Geitzenauer W, Stock G, Stetson P, Dastmalchi S und Schmidt-Erfuth U.** Automatic segmentation in three-dimensional analysis of fibrovascular pigmentepithelial detachment using high-definition optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* Februar 2008; 92(2):197-203.

**Alam S, Zawadzki RJ, Choi S, Gerth C, Park SS, Morse L und Werner JS.** Clinical application of rapid serial fourier-domain optical coherence tomography for macular imaging. *Ophthalmology.* August 2006; 113(8):1425-1431.

**Aleman TS, Cideciyan AV, Sumaroka A, Schwartz SB, Roman AJ, Windsor EA, Steinberg JD, Branham K, Othman M, Swaroop A und Jacobson SG.** Inner retinal abnormalities in X-linked retinitis pigmentosa with RPGR mutations. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Oktober 2007; 48(10):4759-4765.

**Allikmets R, Sharoyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS, Pfeiffer A, Zabriskie NA, Li Y, Hutchinson A, Dean M, Lupski JR und Leppert M.** Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science.* September 1997; 277(5333):1805-1807.

**Apushkin MA, Fishman GA und Jonowicz MJ.** Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* Oktober 2004; 111(10):1899-1904.

**Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA und Giust MJ.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* März 2006; 113(3):363-372.

**Balashov NA und Bernstein PS.** Purification and identification of the components of the human macular carotenoid metabolism pathways. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39:38.

**Barett WA und Mortensen EN.** An Interactive Live-Wire Boundary extraction. *Med. Img. Analysis.* 1997; 331-341.

**Baroni M, Fortunato P und La Torre A.** Towards quantitative analysis of retinal features in optical coherence tomography. *Medical Engineering & Physics.* May 2007; 29(4):432-441.

**Bradski G und Kaehler A.** Overview. [Buchverf.] Bradski G und Kaehler A. *Learning OpenCV*. 1. Auflage, Gravenstein: O'Reilly Media, 2008; 1-16.

**Brennen PM, Kagemann L und Friberg TR.** Comparison of StratusOCT and Cirrus HD-OCT imaging in macular diseases. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*. Februar 2009; 40(1):25-31.

**Bruce A, Pacey IE, Dharni P, Scally AJ und Barrett BT.** Repeatability and Reproducibility of Macular Thickness Measurements Using Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *Open Ophthalmol. J.* April 2009; 3:10-14.

**Buchser NM, Wollstein G, Ishikawa H, Bilonick RA, Ling Y, Folio LS, Kagemann L, Noecker RJ, Albeiruti E und Schuman JS.** Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurement bias and imprecision across three spectral-domain optical coherence tomography devices. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Juni 2012; 53(7):3742-3749.

**Burke TR, Rhee DW, Smith RT, Tsang SH, Allikmets R, Chang S, Lazow MA, Hood DC und Greenstein VC.** Quantification of peripapillary sparing and macular involvement in Stargardt disease (STGD1). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*. Oktober 2011; 52(11):8006-8015.

**Cense B, Nassif N, Chen T, Pierce M, Yun SH, Park B, Bouma B, Tearney G und De Boer J.** Ultrahigh-resolution high-speed retinal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Opt. Express*. May 2004; 12(11):2435-2447.

**Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH, White BR, Bouma BE, Tearney GJ und De Boer JF.** Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch. Ophthalmol.* Dezember 2005; 123(12):1715-1720.

**Chen Y, Ratnam K, Sundquist SM, Lujan B, Ayyagari R, Gudiseva VH, Roorda A und Duncan JL.** Cone photoreceptor abnormalities correlate with vision loss in patients with Stargardt disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* May 2011; 52(6):3281-3292.

**Chin EK, Sedeek RW, Li Y, Beckett L, Redenbo E, Chandra K und Park SS.** Reproducibility of macular thickness measurement among five OCT instruments:

effects of image resolution, image registration, and eye tracking. *Ophthalmic Surg. Laser Imaging*. April 2012; 43(2):97-108.

**Chopovska Y, Jaeger M, Rambow R und Lorenz B.** Comparison of central retinal thickness in healthy children and adults measured with the Heidelberg Spectralis OCT and the zeiss Stratus OCT 3. *Ophthalmologica*. August 2010; 225(1):27-36.

**Chui SJ, Li XT, Nicholas P, Toth CA, Izatt JA und Farsiu S.** Automatic segmentation of seven retinal layers in SDOCT images congruent with expert manual segmentation. *Opt. Express*. August 2010; 18(18):19413-19428.

**Coscas G.** Principles of OCT, examination techniques, main OCT systems. [Buchverf.] Coscas G, Coscas F, Vismara S, Zourdani A und Li Calzi C. *Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration*. 1. Auflage, Würzburg: Springer Medizin Verlag, 2009; 5-15.

**Costa RA, Skaf M, Melo LA Jr, Calucci D, Cardillo JA, Huang D und Wojtkowski M.** Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog. Retin. Eye Re.* May 2006; 25(3):325-53.

**De Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ und Bouma BE.** Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt. Lett.* November 2003; 28(21):2067-2069.

**De Smet MD und Van Velthoven MEJ.** Combined optical coherence tomography and confocal ophthalmoscopy (OCT/SLO). [Buchverf.] Coscas G, Coscas F, Vismara S, Zourdani A und Li Calzi C. *Optical coherence tomography in Age-Related Macular Degeneration*. 1. Auflage, Würzburg: Springer Medizin Verlag, 2009; 49-76.

**Dithmar S und Holz FG.** Hereditäre Makulaerkrankungen. [Buchverf.] Dithmar S und Holz FG. *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde*. 1. Auflage, Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2007; 106-110.

**Ergun E, Hermann B, Wirtitsch M, Unterhuber A, Ko TH, Sattmann H, Scholda C, Fujimoto JG, Stur M und Drexler W.** Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Januar 2005; 46(1):310-316.

- Fercher A.** Optical Coherence Tomography. *J. Biomed. Opt.* April 1996; 1(2):157-173.
- Fernández DC, Salinas HM und Puliafito CA.** Automated detection of retinal layer structures on optical coherence tomography images. *Opt. Express.* Dezember 2005; 13(25):10200-10216.
- Foroogbain F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY und Wong, WT.** Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Oktober 2008; 49(10):4290-4296.
- Fuller AR, Zawadzki RJ, Choi S, Wiley DF, Werner JS und Hamann B.** Segmentation of three-dimensional retinal image data. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics.* November 2007; 13(6):1719-1726.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld, PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA Davis JL, Flynn HW und Esquiabro M.** An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J. Ophthalmol.* April 2007; 143(4):566-83.
- Garvin MK, Abràmoff MD, Kardon R, Russell SR, Wu X und Sonka M.** Automated 3-D intraretinal layer segmentation of macular spectral-domain optical coherence tomography images. *IEEE Trans. Med. Imaging.* September 2009; 28(9):1436-1447.
- Garvin MK, Abràmoff MD, Kardon R, Russell SR, Wu X und Sonka M.** Intraretinal layer segmentation of macular optical coherence tomography images using optimal 3-D graph search. *IEEE Trans. Med. Imaging.* Oktober 2008; 27(10):1495-1505.
- Gerth C, Andrassi-Darida M, Bock M, Preising NM, Weber BHF und Lorenz B.** Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype–phenotype correlation. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002; 240:628-638.
- Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M, Invernizzi A, Duca P, Miller JW und Staurenghi G.** Reproducibility of retinal thickness

measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am. J. Ophthalmol.* Dezember 2012; 150(6):815-824.

**Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, Sattmann H, Ahnelt PK und Drexler W.** Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* April 2003; 44(4):1696-1703.

**Gomes NL, Greenstein VC, Carlson JN, Tsang SH, Smith RT, Carr RE, Hood DC und Chang S.** A comparison of fundus autofluorescence and retinal structure in patients with Stargardt disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* August 2009; 50(8):3953–3959.

**Götzinger E, Pircher M, Geitzenauer W, Ahlers C, Baumann B, Michels S, Schmidt-Erfurth U und Hitzenberger CK.** Retinal pigment epithelium segmentation by polarization sensitive optical coherence tomography. *Opt Express.* Oktober 2008; 16(21):16410-16422.

**Grover S, Murthy RK, Brar VS und Chalam KV.** Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* May 2010; 51(5):2644-2647.

**Haeker M, Abramoff, M, Kardon R und Sonka M.** Automated segmentation of intraretinal layers from macular optical coherence tomography images. *SPIE.* Oktober 2008; 27(10):1495-1505.

**Haeker M, Sonka M, Kardon R, Shah VA, Wu X und Abramoff MD.** Segmentation of the surfaces of the retinal layer from OCT images. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 2006; 9(Pt 1):800-807.

**Han IC und Jaffe GJ.** Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes. *Am. J. Ophthalmol.* Mai 2009; 147(5):847-858.

**Handels H und Pöppel S.** Live-Wire Segmentierung. [Buchverf.] Handels H und Pöppel S. *Medizinische Bildverarbeitung.* 2. Auflage, Wiesbaden: Vieweg und Teubner, 2009; 116-127.

**Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, Inoue R, Yasuno Y, Makita S, Yamanari M, Yatagai T, Kita M und Yoshimura N.** Three-dimensional imaging of macular holes

with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology*. April 2007; 114(4):763-773.

**Hartn DT, Berson EL und Dryja TP.** Retinitis Pigmentosa. *Lancet*. 2006; 368(9549):1795-1809.

**Hayreh SS.** Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br. J. Ophthalmol*. November 1975; 59(11):631-648.

**Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA und Fujimoto JG.** Optical coherence tomography of the human retina. *Arch. Ophthalmol*. März 1995; 113(3):325-332.

**Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA und Fujimoto JG.** Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. Februar 1998; 105(2):360-370.

**Heidelberg Engineering. 2012.** Spectralis OCT. *Heidelberg Engineering*. [Online] 2012. [Zitat vom: 01. 02 2012.] <http://www.heidelbergengineering.com/germany/produkte/spectralis-oct/>.

**Heidelberg Engineering. 2013.** TruTrack Aktives Eye Tracking. *Heidelberg Engineering*. [Online] 2013. [www.heidelbergengineering.com/germany/producte/spectralis/technologie/trutrack-aktives-Eye-Tracking](http://www.heidelbergengineering.com/germany/producte/spectralis/technologie/trutrack-aktives-Eye-Tracking).

**Heimann H und Kellner U.** Optische Kohärenztomografie. [Buchverf.] Heimann H und Kellner U. *Atlas des Augenhintergrundes*. 1. Auflage, Wemding: Georg Thieme Verlag, 2010; 26-31.

**Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, Schuman JS und Duker JS.** Assessment of artifacts and reproducibility across spectral- and time-domain optical coherence tomography devices. *Ophthalmology*. Oktober 2009; 116(10):1960-1970.

**Hood, DC, Cho J, Raza AS, Dale EA und Wang M.** Reliability of a computer-aided manual procedure for segmenting optical coherence tomography scans. *Optom. Vis. Sci*. Januar 2011; 88(1):113-123.



**Hood DC, Lazow MA, Locke KG, Greenstein VC und Birch DG.** The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Januar 2011; 52(1):101-108.

**Hood DC, Lin CE, Lazow MA, Locke KG, Zhang X und Birch DG.** Thickness of receptor and post-receptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Mai 2009; 50(5):2328-2336.

**Hood DC, Zhang X, Ramachandran R, Talamini CL, Raza A, Greenberg JP, Sherman J, Tsang SH und Birch DG.** The inner segment/outer segment border seen on optical coherence tomography is less intense in patients with diminished cone function. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Dezember 2011; 52(13):9703-9709

**Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte, T, Gregory K und Puliafito CA.** Optical coherence tomography. *Science.* November 1991; 254(5035):1178-1181.

**Huang D, Kaiser PK und Lowder CY.** Optical coherence tomography. [Buchverf.] **Huang D, Kaiser PK, Lowder CY und Traboulsi EI.** *Retinal Imaging.* 1. Auflage, Philadelphia: Elsevier Mosby. 2005; 47-65.

**Intel.** Intel Core i7 Processor. *Intel.* [Online] Intel, 01. 11 2012. [Zitat vom: 01. 02 2013.] <http://www.intel.de/content/www/de/de/processors/core/core-i7-processor.html>.

**Ishikawa H, Piette S, Liebmann JM und Ritch R.** Detecting the inner and outer borders of the retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* Mai 2002; 240(5):362-371.

**Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG und Schuman JS.** Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Juni 2005; 46(6):2012-2017.

**Joeres S, Tsong JW, Updike PG, Collins AT, Dustin L, Walsh AC, Romano PW und Sadda SR.** Reproducibility of quantitative optical coherence tomography subanalysis in neovascular age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* September 2007; 48(9):4300-4307.

**Kajic V, Povazay B, Hermann B, Hofer B, Marshall D, Rosin PL und Drexler W.** Robust segmentation of intraretinal layers in the normal human fovea using a novel statistical model based on texture and shape analysis. *Opt. Express*. Juli 2010; 18(14):19413-19428.

**Kaschke M.** *Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnose am Auge*. KIT Karlsruhe Institut für Technologie . s.l. : KIT Karlsruhe Institut für Technologie , 2012.

**Kim JS, Ishikawa H, Gabrielle ML, Wollstein G, Bilonick RA, Kagemann L, Fujimoto JG und Schuman JS.** Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Februar 2010; 51(2):896-902.

**Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ und Budenz DL.** Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. Juli 2009; 116(7):1271-1277.

**Kolb H, Nelson R, Fernandez E und Jones B.** Simple Anatomy of the Retina. *Webvision*. [Online] 7. April 2011. [Zitat vom: 06. Oktober 2012.] <http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina/>.

**Kolb H.** The neural organization of the human retina. [Buchverf.] Kolb H, Heckenlively JR und Arden GB. *Principles and practices of clinical electrophysiology of vision*. St. Louise: Mosby Year Book Inc., 1991; 25-52.

**Koozekanani D, Boyer K und Roberts C.** Retinal thickness measurements from optical coherence tomography using a Markov boundary model. *IEEE Trans. Med. Imaging*. September 2001; 20(9):900-916.

**Krumke SO und Noltemeier H.** Dial-Queue. [Buchverf.] Krumke SO, Noltemeier H, Becker B, Mattern F, Müller H, Schäfer, Wagner D und Wegener I. *Graphentheoretischer Konzepte und Algorithmen*. 2. Auflage, Wiesbaden: Vieweg und Teubner, 2009; 384-389.

**Krumke SO und Noltemeier H.** Kürzeste Wege. [Buchverf.] Krumke SO, Noltemeier H, Becker B, Mattern F, Müller H, Schäfer, Wagner D und Wegener I. *Graphentheoretische Konzepte und Algorithmen*. 2. Auflage, Wiesbaden: Vieweg und Teubner, 2009; 167-193.

**Kyung ML.** Segmentations of the intraretinal surfaces, optic disc and retinal blood vessels in 3-D-OCT scans. *Iowa Research Online*. 2009.

**Lazow MA, Hood DC, Ramachandran R, Burke TR, Wang YZ, Greenstein VC und Birch DG.** Transition zones between healthy and diseased retina in choroideremia (CHM) and Stargardt disease (STGD) as compared to retinitis pigmentosa (RP). *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Dezember 2011; 52(13):9581-9590.

**Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP und Lam DS.** Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* November 2008; 49(11):4893-4897.

**Lim JI, Tan O, Fwazi AA, Hopkins JJ, Gil-Flammer JH und Huang D.** A pilot study of Fourier-domain optical coherence tomography of retinal dystrophy patients. *Am. J. Ophthalmol.* September 2008; 146(3):417-426.

**Loan V.** *Introduction to Scientific Computing*. New Jersey : Prentice Hall, 1997.

**Lorenz B, Preising M und Stieger K.** Retinal blinding disorders and gene therapy--molecular and clinical aspects. *Curr. Gene Ther.* Oktober 2010; 10(5):350-70.

**Lujan BJ, Roodra A, Knighton RW und Carroll J.** Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* März 2011; 52(3):8425-8432.

**Marc RE.** Functional anatomy of the neuronal retina. [Buchverf.] Albert and Jakobiec: *Principles and Practice of Ophthalmology*, 3. Auflage: Saunders 2007; 1565-1592.

**Martinez-Mir A, Paloma E, Allikmets R, Ayuso C, del Rio T, Dean M, Vilageliu L, González-Duarte R und Balcells S.** Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. *Nat. Genet.* Januar 1998; 18(1):11-12.

**Mayer MA, Hornegger J, Mardin CY und Tornow RP.** Retinal nerve fiber layer segmentation on FD-OCT scans of normal subjects and glaucoma patients. *Opt. Express.* März 2010; 52(3):1358-1381.

**Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Mracus EN und Venkatraman AS.** Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration

twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. Juni 2005; 112(6):1035-1047.

**Milam AH, Li ZY und Fariss RN.** Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. *Prog. Retin. Eye Res.* April 1998; 17(2):175-205.

**Mishra A, Wong A, Bizheva K und Clausi DA.** Intra-retinal layer segmentation in optical coherence tomography images. *Opt. Express*. Oktober 2009; 27(10):23719-23728.

**Mujat M, Chan R, Cense B, Park B, Joo C, Akkin T, Chen T und De Boer J.** Retinal nerve fiber layer thickness map determined from optical coherence tomography images. *Opt. Express*. Oktober 2005; 27(10):9480-9491.

**Mylonas G, Ahlers C, Malamos P, Golbaz I, Deak G, Schuetze C, Sacu S und Schmidh-Erfurth U.** Comparison of retinal thickness measurements and segmentation performance of four different spectral and time domain OCT devices in neovascular age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* November 2009; 93(11):1453-1460.

**Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, Tearney GJ und De Boer JF.** In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt. Lett.* März 2004; 29(5):480-482.

**Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kurimoto M, Nakamura H, Kojima H und Yoshimura N.** Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa. *Eye*. März 2009; 23(3):561-566.

**Pappuru RR, Brinceno C, Ouyang Y, Walsh AC und Sadda SR.** Clinical significance of B-scan averaging with SD-OCT. *Ophthalmic Surg. Laser Imaging*. Februar 2012; 43(1):63-68.

**Patel PJ, Chen FK, Xing W, Bunce C, Da Cruz L und Tufail A.** Repeatability of stratus optical coherence tomography measures in neovascular age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* März 2008; 49(3):1084-1088.

**Peroni CG, Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Schuman JS, Ishikawa H, Reichel E und Duker JS.** Ultrahigh resolution optical coherence tomography in non

exudative age related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* Februar 2006; 90(2):191-197.

**Podoleanu AG, Dobre GM, Webb DJ und Jackson DA.** Simultaneous en-face imaging of two layers in the human retina by low-coherence reflectometry. *Opt. Lett.* 1997; 22(13):1039-1041.

**Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N und Bandello F.** Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* Oktober 2005; 123(10):1330-1337.

**Pro RETINA Deutschland e. V. 2011.** Retinitis pigmentosa (RP). [Online] 20. 10 2011. [Zitat vom: 14. 02 2012.] <http://www.pro-retina.de/netzhauterkrankungen/retinitis-pigmentosa>.

**Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA und Fujimoto JG.** Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* Februar 1995; 102(2):217-229.

**Puliafito CA.** Cirrus HD-OCT Today and Tomorrow. *Ophthalmology Management.* [Online] März 2010. [www.opthalmologymanagement.com/articleviewer.aspx?articleid=104083](http://www.opthalmologymanagement.com/articleviewer.aspx?articleid=104083).

**Quelleg G, Lee K, Dolejsi M, Gravin MK, Abràmoff MD und Sonka M.** Three-Dimensional Analysis of Retinal Layer Texture: Identification of Fluid-Filled Regions in SD-OCT of the Macular. *IEEE Trans. Med. Imaging.* Juni 2010; 29(6):1321-1330.

**Sadda SR, Joeres S, Wu Z, Updike P, Romano P, Collins AT und Walsh AC.** Error Correction and Quantitative Subanalysis of Optical Coherence Tomography Data Using Computer-Assisted Grading. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Juni 2007; 29(6):839-848.

**Sakamoto A, Hangai M und Yoshimura N.** Spectral-domain optical coherence tomography with multiple B-scan averaging for enhanced imaging of retinal diseases. *Ophthalmology.* Juni 2008; 115(6):1071-1078.

**Salinas-Alamán A, Garcia-Layana A, Maldonado MJ, Sainz-Gómez C und Álvarez-Vidal A.** Using optical coherence tomography to monitor photodynamic

therapy in age related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* Juli 2005; 140(1):23-28.

**Sander B, Larsen M, Thrane L, Hougaard JL und Jorgensen TM.** Enhanced optical coherence tomography imaging by multiple scan averaging. *Br. J. Ophthalmol.* Februar 2005; 89(2):207-212.

**Schmidt-Erfurth U, Leigeb RA, Michels S, Povazay B, Sacu S, Hermann B, Ahlers C, Sattmann H, Scholda C und Fercher AF.** Three-dimensional ultrahigh-resolution optical coherence tomography of macular diseases. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* September 2005; 46(9):3393-3402.

**Schmitt JM, Xiang SH und Yung KM.** Speckle in Optical Coherence Tomograph. *Bio. Med. Opt.* September 1999; 46(9):95-105.

**Schuman JS, Puliafito CA und Fujimoto JG.** Optical Coherence Tomography of Ocular Disease. *2nd ed. SLACK Inc.* 2004; 3-19.

**Shahidi M, Wang Z und Zelkha R.** Quantitative thickness measurement of retinal layers imaged by optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* September 2005; 46(9):1056-1061.

**Smart J und Hock K.** Introduction. [Buchverf.] Smart J, Hock K und Csomor S. *Cross-Platform GUI Programming with wxWidgets.* 1. Auflage, Crawfordsville: Prentice Hall, 2005; 1-15.

**Somfai GM, Salinas HM, Puliafito CA und Fernández DC.** Evaluation of potential image acquisition pitfalls during optical coherence tomography and their influence on retinal image segmentation. *J. Biomed. Opt.* August 2007; 12(4):041209.

**Stetson PF, Durbin MK und Callan TM.** Repeatability and Reproducibility of Macular Thickness Measurements from the Cirrus Spectral-Domain Optical Coherence Tomography System. *Carl Zeiss Meditec.* April 2007; 1-6.

**Stroustrup B.** Introductory Material. [Buchverf.] Stroustrup B. *The C++ Programming Language.* 3. Auflage, Murray Hill : Addison-Wesley, 1997; 1-45.

**Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Schuman JS und Duker JS.** Comparison of spectral/fourier domain optical coherence

tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina*. Februar 2010; 30(2):235-245.

**Szulmowski M, Wojtkowski M, Sikorski B, Bajraszewski T, Srinivasan VJ, Szkulmowski A, Kaluzny JJ, Fujimoto JG und Kowalczyk A.** Analysis of posterior retinal layers in spectral optical coherence tomography images of the normal retina and retinal pathologies. *J. Biomed. Opt.* August 2007; 12(4):041207.

**Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, Varma R und Huang D.** Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. Dezember 2009; 116(12):2305-2314.

**Tan O, Li G, Lu AT, Varma R und Huang D.** Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. Juni 2008; 115(6):949-956.

**Tanner V, Chauhan DS, Jackson TL und Williamson TH.** Optical coherence tomography of the vitreoretinal interface in macular hole formation. *Ophthalmology*. September 2001; 85(9):1092-1097.

**Tártrai E, Ranganathan S, Ferencz M, DeBuc DC und Somfai GM.** Comparison of retinal thickness by Fourier-domain optical coherence tomography and OCT retinal image analysis software segmentation analysis derived from Stratus optical coherence tomography images. *J. Biomed. Opt.* May 2011; 16(5):056005.

**Tolliver D, Koutis I, Ishikawa H, Schuman JS und Miller GL.** Unassisted Segmentation of Multiple Retinal Layers via Spectral Rounding. *ARVO*. 2008.

**Vamos R, Tatrai E, Nemeth J, Holder GE, DeBuc DC und Somfai GM.** The Structure and Function of the Macula in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Oktober 2011; 52(11):8425-8432.

**Vermeer KA, Van der Schoot J, Lemij HG und De Boer JF.** Automated segmentation by pixel classification of retinal layers in ophthalmic OCT images. *ARVO*. 2010.

**Wakabayashi T, Oshima Y, Gomi F und Tano Y.** Principles and applications of modern optical coherence tomography. [Buchverf.] Coscas G, Coscas F, Vismara S,

Zourdani A und Li Calzi C. *Optical coherence tomography in Age-Related Macular Degeneration*. 1st edition, Würzburg: Springer Medizin Verlag, 2009; 69-79.

**Wang XG, Penq Q und Wu Q.** Comparison of central macular thickness between two spectral-domain optical coherence tomography in elderly non-mydratic eyes. *Int. J. Ophthalmol.* Juni 2012; 5(3):354-363.

**Werner JS, Keltner JL, Zawadzki RJ und Choi SS.** Outer retinal abnormalities associated with inner retinal pathology in nonglaucomatous and glaucomatous optic neuropathies. *Eye.* März 2011; 25(3):279-289.

**Wikipedia.** Linear Interpolation. *Wikipedia*. [Online] 01. 03 2012. [Zitat vom: 01. 04 2012.] [http://en.wikipedia.org/wiki/Linear\\_interpolation](http://en.wikipedia.org/wiki/Linear_interpolation).

**Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, Enzmann V und Wolf S.** Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* Juli 2009; 50(7):3432-3437.

**Yang Q, Reisman CA, Chan K, Ramachandra R, Raza A und Hood DC.** Automated layer segmentation of macular OCT images using dual-scale gradient information. *Opt. Express.* September 2010; 18(20):21293-21307.

**Yang Q, Reisman CA, Wang Z, Fukuma Y, Hangai M, Yoshimura N, Tomidokoro A, Araie M, Raza AS, Hood DC und Chan K.** Automated segmentation of outer retinal layers in macular OCT images of patients with retinitis pigmentosa. *Opt. Express.* September 2011; 2(9):2493-2503.

**Yazdanpanah A.** *An active contour approach for segmentation of intra-retinal layers in optical coherence tomography images*. Simon Fraser University, 2010.

**Yazdanpanah A, Hamarneh G, Smith B und Sarunic M.** Segmentation of intra-retinal layers from optical coherence tomography images using an active contour approach. *IEEE Trans. Med. Imaging.* Februar 2011; 30(2):484-496.

**Zhang HR.** Scanning electron-microscopic study of corrosion casts on retinal and choroidal angioarchitecture in man and animals. *Prog. Ret. Eye Res.* 1994; 13:243-270.



## **11 Anhang**

### **11.1 Einleitung**

#### **11.1.1 Publierte Arbeiten im Bereich OCT-Analyse**

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine sehr umfangreiche Übersicht über publizierte Arbeiten im Bereich der Schichtsegmentierung bei OCT-Daten. Die Tabelle umfasst den Zeitraum zwischen 2001 bis 2012, also insgesamt 10 Jahre. Mayer M. hat in seiner Arbeit bereits eine umfangreiche Recherche im Bereich der automatischen und manuellen Segmentierung von OCT Bilddaten durchgeführt (Mayer et al., 2010). In dieser Arbeit wurden zum einen Teile seiner Recherche übernommen, darüber hinaus wurde die bestehende Tabelle mit unseren Recherchen vervollständigt und auch zeitlich ergänzt.

**Tabelle A 1:** Übersicht über publizierte Arbeiten im Bereich der Schichtsegmentierung bei OCT-Daten. RNFL: Retinale Nervenfaserschicht, ILM: Innere Begrenzungsmembran, RPE: Retinales Pigmentepithelium, OPL: äußere plexiforme Schicht, NP: Normal Probanden, OH: Okulare Hypertension, GP: Glaukom Patienten, PP: Papillenödem Patienten, CCMP, AMD: Altersbedingte Makula Degeneration, DMO: Diabetisches Makula Ödem, UAIN: Unilaterale anterior ischämische optische Neuropathie, ONP: Optische Neuropathie Patienten, PGP: Perimetrische Glaukom Patienten, PPGP: Preperimetrische Glaukom Patienten, RPP: Retinitis Pigmentosa Patienten.

Autor	Performance	Ansatz	Daten	Bewertung
<b>(Koozekanani et al., 2001)</b>	Netzhaut Segmentierung	Kantendetektion durch Markov Model	1450 TD-OCT B-Scans von gesunden Augen	Quantitative Bewertung mit manuell korrigierter Segmentierung
<b>(Ishikawa et al., 2002)</b>	RNFL Segmentierung	Kantendetektion mit Integritätsüberprüfung	TD-OCT Circular Scans, 21 NS, 32 OH, 45 GP	Quantitative Bewertung durch markieren der Fehler
<b>(Fernández et al., 2005)</b>	7 Schichten	„Complex diffusion“ Filterung, Kantendetektion anhand A-Scan intensitätsspitzen	TD-OCT B-Scans, 72 Scans von NP, 4 verschiedene Pathologien	Visuelle Bewertung
<b>(Ishikawa et al., 2005)</b>	5 Schichten	Kantendetektion mit Integritätsüberprüfung	TD-OCT Zirkular B-Scans, 24 NP, 24 GP	Quantitative Bewertung durch markieren von Fehlern
<b>(Mujat et al., 2005)</b>	RNFL	Antistrophe Filterung, deformierbare Modelle	SD-OCT von gesunde n Probanden	Visuelle Bewertung
<b>(Shahidi et al., 2005)</b>	3 Schichtgruppen	Mittelung der A-Scans, Kantendetektion	TD-OCT B-Scans von 10 NP	Reproduzierbarkeit
<b>(Haeker et al., 2006)</b>	ILM, RPE	3D Graph (s-t cut), mit A-Priori Einschränkungen	TD-OCT radial Scans, 9 von NP, 9 von PP	Quantitative Bewertung durch markieren Von Fehlern
<b>(Baroni et al., 2007)</b>	2 Schichtgruppen	Maximierung einer Wahrscheinlichkeitsfu	TD-OCT B-Scans von 18 NP, 16 von CCMP	Parameteradaption, Fehlerbewertung von zwei Kritikern

		nktion basieren auf Gradienten und lokalen Glätte		
<b>(Fuller et al., 2007)</b>	Mehrer oder Einzelschichten	SVM Klassifikation, basierend auf manueller Segmentierung	SD-OCT Volumenscans von NP und Patienten	Bewertung der Segmentierungszeit und vergleich zu manueller Segmentierung
<b>(Joeres et al., 2007)</b>	Retina, OPL und subretinales Gewebe	Manuelle Segmentierung mit OCTOR Software	TD-OCT B-Scans von 60 AMD Patienten	Reproduzierbarkeit, Übereinstimmung zwischen zwei Bedienern
<b>(Sadda et al., 2007)</b>	Netzhaut	Manuelle Segmentierung mit OCTOR Software	TD-OCT B-Scans von Patienten mit Makularen Erkrankungen	Reproduzierbarkeit, Übereinstimmung zwischen zwei Bedienern
<b>(Somfai et al., 2007)</b>	Auswirkungen von Bedienfehlern auf die Segmentierung	Analyse mit Spezifischer und Komerzieller Software	TD-OCT B-Scans von 8 NP, 1 DMO, 4 Scans mit unterschiedlichen Bedienfehlern	Vergleich zwischen optimaler Segmentierung und Segmentierung mit schlechten Ergebnissen
<b>(Szulmowski et al., 2007)</b>	Äußeren Netzhaut- schichten Gruppiert	Klassifikation trainiert anhand manueller Segmentierung	SD-OCT Volumenscans von Probanden und Patienten	Visuelle Beurteilung
<b>(Haeker et al., 2008)</b>	5 Schichten	3D Graph Search mit A-Priori Einschränkungen	TD-OCT Scans 12 UAIN	Quantitative Bewertung durch manuelle Segmentierung durch 3 Experten
<b>(Garvin et al., 2008)</b>	5 Schichten	3D Graph (s-t cut), mit A-Priori Einschränkungen	TD-Radial von 12 ONP, 1 NP	Quantitative Bewertung durch manuelle Segmentierung durch drei experten
<b>(Götzinger et al., 2008)</b>	RPE	Zwei Algorithmen mit	SD-OCT	Visuelle Bewertung

		unterschiedlicher Komplexität	Volumenscan von NP und Patienten	
<b>(Tolliver et al., 2008)</b>	RNFL, RPE	Kantendetektion durch Spektrales Runden	SD-OCT Volumenscans von 2 NP, und 9 Patienten	Quantitative Bewertung durch manuelle Segmentierung
<b>(Tan et al., 2008)</b>	5 Schichten	Kantendetektion durch A-Scan Mittelung	TD-OCT B-Scans von 44 NP, 73 PGP und 29 PPGP	Ausschluss von Scans mit Segmentierungsfehlern
<b>(Mishra et al., 2009)</b>	10 Retinale Schichten	Approximation der Schichtkonturen mit Dynamischer Programmierung	SD-OCT B-Scans von gesunden und erkrankten Netzhaut einer Ratte	Visuelle Bewertung
<b>(Tan et al., 2009)</b>	2 Schichten	Kantendetektion mit 3D Nachbarschaft Beziehungen und Wissensbasis	SD-OCT Volumenscans von 65 NP, 78 PGP und 52 PPGP	Ausschluss von Scans mit Segmentierungsfehlern
<b>(Yazdanpanah et al., 2011)</b>	5 Schichten	Aktive Kontur Modelle	SD-OCT von 20 Rattenaugen	Quantitative Bewertung durch manuelle Segmentierung
<b>(Hood et al., 2009)</b>	5 Schichten, RNLF	Manuelle Segmentierung	SD-OCT B-Scans, 30 RP, 23 NP	
<b>(Kyung, 2009)</b>	10 Schichten	3D Graph Search mit A-Priori Einschränkungen	SD-OCT Volumenscans von NS	Quantitative Bewertung durch manuelle Segmentierung von 3 Experten
<b>(Chui et al., 2010)</b>	7 Schichten	Graphentheory dynamic Programming, A-Priori Einschränkungen	SD-OCT Scans von 100 NP	Quantitative Bewertung mit manueller Segmentierung von 2 Experten
<b>(Kajic et al., 2010)</b>	9 Schichten	Modellbasierte Segmentierung mit	SD-OCT Volumenscans von 17	Quantitative Bewertung mit manueller Segmentierung von 2 Experten

		Form- und Erscheinungsmerkmal en	NP	
<b>(Vermeer et al., 2010)</b>	10 Schichten	Erscheinungs- und Schichtdickenmerkma le zum Erkennen von Unregelmäßigkeiten	SD-OCT Volumenscans von 10 NP und 8 GP	Quantitative Bewertung durch manuelle Segmentierung von 1-2 B-Scans pro Volumenscans
<b>(Mayer et al., 2010)</b>	RNFL	Minimierung der Energiefunktion bestehend aus Gradient u. lokaler Glättung	SD-OCT Zirkular Scans, von 72 GP und 132 NP	Bewertung durch manuelle Segmentierung
<b>(Yang et al., 2010)</b>	8 Schichten	Graphentheorie, Dynamische Programmierung	SD-OCT Scans, 38 gemischt, 19 von GP, 19 von NP	Quantitative Bewertung durch manuelle Segmentierung durch 3 Experten
<b>(Yang et al., 2011)</b>	3 Schichten	Graphentheorie, Dynamische Programmierung (Yang., 2010)	SD-OCT Volumenscans von 7 RPP	Quantitative Bewertung durch manuelle Segmentierung
<b>(Hood et al., 2011)</b>	3 Schichten	Computer unterstützte manuelle Segmentierung	SD-OCT B-Scans von 10 GP und 10 NP	Quantitative Bewertung durch 4 Bediener

## 11.2 Ergebnisse

### 11.2.1 Validierung der Genauigkeit der Schichtsegmentierung

#### 11.2.1.1 Validierung im Hinblick auf die Konturposition

**Tabelle A 2:** Nicht vorzeichenbehaftete Differenz in der Konturposition zwischen Algorithmus und drei Experten in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Experte 1</b>		<b>Experte 2</b>		<b>Experte 3</b>		<b>Avg.</b>	
	<b>Vs.</b>		<b>Vs.</b>		<b>Vs.</b>		<b>Algorithmus u.</b>	
	<b>Algorithmus</b>		<b>Algorithmus</b>		<b>Algorithmus</b>		<b>Experte 1,2,3</b>	
<b>Kontur</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>
Vitreous/ NFL	3,3	2,5	3,9	2,5	4,6	3,2	3,9	2,7
NFL/GCL	7,2	4,1	4,1	4,1	5,5	4,9	5,6	4,4
GCL/IPL	7,2	5,7	6,8	5,1	14,9	8,7	9,6	6,5
IPL/INL	7,8	4,5	3,9	3,3	4,9	4,2	5,5	4,0
INL/OPL	4,0	3,4	5,2	3,7	8,7	5,2	6,0	4,1
OPL/ONL	8,9	5,7	5,8	5,5	5,9	5,7	6,9	5,6
ONL/OLM	7,9	4,7	6,2	3,1	11,2	5,5	8,4	4,4
OLM/IS	4,0	3,3	4,0	2,7	4,3	4,1	4,1	3,4
IS/ISe	4,3	2,6	4,5	2,4	6,2	3,1	5,0	2,7
ISe/OS	3,9	3,2	3,1	2,9	2,0	2,3	3,0	2,8
OS/RPE	5,8	4,6	6,4	5,4	6,2	4,1	6,2	4,7
RPE/ Choroid	4,4	3,7	3,1	3,6	3,3	3,0	3,6	3,5

**Tabelle A 3:** Nicht vorzeichenbehaftete Differenz in der Konturposition zwischen drei Experten in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Experte 1 Vs. Experte 2</b>		<b>Experte 1 Vs. Experte 3</b>		<b>Experte 2 Vs. Experte 3</b>		<b>Avg. Experte 1,2,3</b>	
<b>Kontur</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>
Vitreous/NFL	2,8	3,0	3,2	3,0	2,7	2,9	2,9	3,0
NFL/GCL	6,5	4,3	5,5	4,0	4,1	3,3	5,4	3,9
GCL/IPL	6,4	4,7	14,2	8,7	9,8	7,4	10,1	6,9
IPL/INL	5,0	3,6	7,5	5,4	5,5	4,5	6,0	4,5
INL/OPL	3,7	3,4	6,8	4,8	5,6	4,2	5,4	4,2
OPL/ONL	5,8	5,0	7,2	5,8	5,6	5,1	6,2	5,3
ONL/OLM	2,9	2,8	3,4	3,0	4,8	4,0	3,7	3,3
OLM/IS	2,9	2,6	5,5	4,3	4,2	3,8	4,2	3,5
IS/ISe	2,0	2,2	3,0	2,7	2,7	2,5	2,6	2,5
ISe/OS	2,8	2,5	5,5	3,5	3,9	2,9	4,1	3,0
OS/RPE	3,9	3,2	4,7	3,5	3,9	3,5	4,2	3,4
RPE/Choroid	3,2	2,8	6,1	4,4	3,8	3,5	4,4	3,6

#### 11.2.1.1.1 Validierung der Genauigkeit im Hinblick auf die Schichtdicke

**Tabelle A 4:** ETDRS-Grid sektorbezogener Vergleich der Schicht ONL+OLM+IS zwischen Algorithmus und drei Experten in Mikrometern.

<b>Sektor</b>	<b>Alg.</b>		<b>Experte 1</b>		<b>Experte 2</b>		<b>Experte 3</b>	
	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>	<b>Avg.</b>	<b>SD</b>
2	83,6	9,5	83,5	11,5	83,8	10,1	86,7	12,4
4	85,1	11,2	86,2	15,1	83,5	12,8	85,8	21,1
6	100,6	15,9	103,1	14,5	100,9	16,3	106,0	17,3
8	104,4	15,0	104,0	18,0	100,6	18,8	110,5	16,6
9	124,4	12,3	127,2	9,9	124,3	12,5	129,9	11,6

### 11.2.2 Geräteübergreifende Untersuchung der gesunden Netzhaut

**Tabelle A 5:** ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken gemessen am Radial-Lines-Protokoll des Spectralis-OCT.

ETDRS Wert (µm)	Sektor 1		Sektor 2		Sektor 3		Sektor 4		Sektor 5		Sektor 6		Sektor 7		Sektor 8		Sektor 9	
Schicht	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD
NFL	44,0	4,4	24,4	1,0	45,2	3,7	54,2	7,1	29,9	2,9	23,7	0,9	30,8	3,2	27,1	1,6	x	X
GCL	35,5	3,5	36,8	3,3	34,4	2,6	39,9	5,0	54,4	8,7	51,6	6,7	55,3	8,3	55,6	9,3	x	X
IPL	39,2	5,0	44,9	4,9	39,2	3,9	41,0	5,5	47,0	6,8	43,4	6,1	45,7	6,8	44,5	8,0	x	X
INL	36,9	4,0	37,3	3,9	35,8	3,8	38,8	4,1	46,8	6,5	41,4	5,1	44,7	5,7	45,5	4,9	x	X
OPL	28,1	2,8	27,6	1,5	27,2	2,1	29,9	3,1	32,8	4,2	28,7	2,5	29,9	2,8	30,4	3,4	x	X
ONL+	85,0	6,0	83,1	5,1	77,5	5,5	81,3	7,5	95,7	6,2	102,2	6,4	96,9	6,5	101,5	7,1	124,3	8,5
ISe	17,7	1,1	18,6	1,0	19,3	2,1	18,4	1,0	17,7	0,7	17,9	0,8	17,8	0,9	18,1	0,7	19,4	0,4
OS	24,2	4,8	22,9	5,3	22,4	4,4	22,5	5,0	20,9	5,9	19,8	5,2	20,0	5,9	20,9	5,7	23,6	3,6
RPE	32,6	5,1	33,8	4,9	32,9	5,0	33,7	4,9	37,9	5,5	39,2	4,5	38,5	4,6	38,6	4,3	40,6	3,2
Retina	313,6	15,3	298,9	12,8	303,3	13,1	329,4	19,9	353,7	22,4	338,6	18,7	349,8	20,2	352,7	20,2	264,1	15,8

**Tabelle A 6:** ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken gemessen am Volume-Scan-Protokoll des Spectralis-OCT.

ETDRS Werte (µm)	Sektor 1		Sektor 2		Sektor 3		Sektor 4		Sektor 5		Sektor 6		Sektor 7		Sektor 8		Sektor 9	
Schicht	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD
NFL	44,7	5,5	24,4	0,4	46,1	2,8	55,9	8,1	33,4	3,0	23,5	0,6	33,1	2,0	28,1	1,6	x	X
GCL	34,0	3,9	36,8	3,3	34,6	3,4	37,0	4,8	53,9	11,0	54,0	7,3	54,7	9,1	57,2	11,6	x	x
IPL	39,0	4,2	42,5	3,5	38,5	4,1	39,7	4,7	48,6	6,6	45,5	4,5	47,4	4,6	45,4	4,5	x	x
INL	36,2	3,6	37,7	3,4	37,1	3,7	37,9	3,3	4,7	5,4	44,1	4,9	47,1	4,5	47,1	5,0	x	x
OPL	27,8	3,3	27,0	1,6	27,3	1,9	28,7	2,7	31,0	2,3	29,1	2,0	30,5	2,7	30,0	1,9	x	x
ONL+	84,8	4,5	82,2	3,9	77,6	5,1	80,5	5,4	95,1	3,7	98,8	4,3	93,4	5,1	100,5	3,8	122,8	6,5
ISe	17,8	0,9	18,6	1,3	19,0	2,4	18,1	1,0	17,4	1,1	17,8	0,8	17,8	1,7	17,7	1,4	19,0	1,3
OS	21,8	4,5	21,8	4,2	22,8	4,3	22,6	4,3	19,1	5,9	18,2	3,7	18,8	4,9	19,0	4,6	20,4	2,0
RPE	34,4	4,8	34,0	4,5	31,0	4,8	32,6	4,0	37,4	5,4	39,4	4,1	37,8	4,5	39,1	3,9	41,1	3,5
Retina	311,7	16,7	293,9	13,3	304,5	14,5	323,1	17,8	355,6	22,6	340,7	16,8	352,1	18,7	354,7	21,6	275,5	15,1



**Tabelle A 7:** ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken gemessen am Radial-Lines-Protokoll des Stratus-OCT.

ETDRS Werte ( $\mu\text{m}$ )	Sektor 1		Sektor 2		Sektor 3		Sektor 4		Sektor 5		Sektor 6		Sektor 7		Sektor 8		Sektor 9	
Schicht	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD
NFL	32,9	2,1	22,7	1,3	39,9	2,4	47,3	3,2	24,9	2,3	22,5	1,4	26,6	1,9	24,3	2,8	x	x
GCL	38,0	5,0	36,3	6,6	34,4	3,5	39,5	6,8	52,0	12,1	50,7	9,0	60,7	8,7	58,7	8,4	X	X
IPL	32,4	3,2	31,3	3,6	28,7	2,3	33,1	1,9	30,0	6,1	30,0	4,3	36,1	5,2	35,0	5,2	X	X
INL	40,1	5,5	37,5	2,7	36,5	2,9	39,1	6,5	47,0	6,4	41,4	7,7	48,6	5,0	49,2	9,2	X	X
OPL	22,3	1,7	23,1	2,1	21,3	1,0	23,8	2,4	26,4	0,8	24,1	1,8	24,0	1,8	26,3	4,9	X	X
ONL+	81,2	4,3	84,5	4,3	87,3	3,8	85,8	6,3	102,2	7,8	106,1	4,4	99,9	6,6	99,3	11,5	128,4	9,6
ISe	15,6	2,4	16,1	1,0	16,3	1,7	15,2	1,0	14,8	1,1	14,9	0,2	15,3	0,8	14,4	1,0	15,3	0,7
OS	21,4	4,9	21,3	2,9	19,7	4,7	18,9	2,9	21,3	5,5	21,6	6,2	18,2	5,4	21,0	5,6	22,9	5,7
RPE	32,4	2,0	33,2	2,6	34,6	4,4	34,4	4,2	34,5	2,8	35,5	3,3	35,4	2,4	34,6	2,3	38,4	1,0
Retina	300,8	8,8	288,5	11,6	300,2	6,7	320,6	10,4	333,5	11,3	327,6	5,3	349,7	13,1	347,7	11,3	268,6	11,3

**Tabelle A 8:** ETDRS-Grid-bezogene Schichtdicken gemessen am Enhanced-Macular-Mapping-5 (EMM5) Protokoll RTVue-100.

ETDRS Werte ( $\mu\text{m}$ )	Sektor 1		Sektor 2		Sektor 3		Sektor 4		Sektor 5		Sektor 6		Sektor 7		Sektor 8		Sektor 9	
Schicht	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD	Avg.	SD
NFL	41,0	4,0	20,7	0,6	43,5	3,8	53,1	8,3	27,8	2,2	19,2	0,8	29,7	2,5	24,5	2,0	x	x
GCL	33,3	3,8	37,0	4,7	34,7	4,7	38,5	6,6	54,5	10,7	55,4	7,9	55,1	12,5	58,8	12,2	x	x
IPL	37,3	4,8	41,3	2,7	36,9	8,0	37,3	4,7	44,2	7,5	42,3	4,0	43,5	7,7	43,0	4,2	x	x
INL	36,3	3,4	37,6	3,6	36,0	2,2	37,9	4,2	47,0	7,1	44,9	5,0	46,7	6,2	47,7	5,2	x	x
OPL	25,1	1,9	25,0	0,9	25,1	2,8	26,5	2,2	30,9	5,0	26,3	2,5	27,3	2,1	28,6	2,9	x	x
ONL+	86,1	3,7	83,1	3,9	78,4	4,3	82,2	6,1	95,4	6,3	99,8	4,7	95,1	7,1	98,9	5,7	124,6	7,5
ISe	14,3	1,1	15,1	0,9	15,3	1,9	14,6	1,0	14,2	1,0	14,6	0,6	14,3	1,0	13,9	1,1	16,2	0,9
OS	20,5	4,6	21,1	4,4	21,2	4,2	21,2	2,9	19,1	4,2	19,7	5,0	19,0	4,8	18,6	4,7	21,9	3,3
RPE	34,7	5,7	33,6	5,0	32,8	4,4	33,2	3,9	38,3	3,8	36,7	4,8	37,1	3,2	38,5	4,3	40,4	2,5
Retina	306,2	14,9	288,6	12,6	300,4	14,4	321,8	19,1	349,4	20,4	335,3	16,6	344,8	18,9	349,4	19,9	270,1	11,2

**Tabelle A 9:** ETDRS-Grid-bezogener Schichtdickenvergleich zwischen Spectralis-OCT und Stratus-OCT am Radial-Lines-Protokoll unter Verwendung des T-Test bei gepaarten Stichproben.

T-Test	Sektor 1	Sektor 2	Sektor 3	Sektor 4	Sektor 5	Sektor 6	Sektor 7	Sektor 8	Sektor 9
Schicht	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte
NFL	0,000	0,003	0,005	0,045	0,002	0,036	0,001	0,005	X
GCL	0,179	0,806	0,974	0,885	0,609	0,815	0,197	0,498	X
IPL	0,007	0,000	0,000	0,004	0,000	0,000	0,007	0,018	X
INL	0,137	0,890	0,682	0,874	0,951	0,991	0,174	0,178	X
OPL	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,001	0,000	0,033	X
ONL+	0,186	0,596	0,001	0,222	0,056	0,205	0,372	0,583	0,345
ISe	0,005	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
OS	0,246	0,513	0,225	0,131	0,0890	0,523	0,524	0,972	0,724
RPE	0,933	0,784	0,497	0,752	0,188	0,140	0,156	0,061	0,133
Retina	0,086	0,106	0,617	0,348	0,064	0,210	0,995	0,602	0,555

**Tabelle A 10:** ETDRS-Grid-bezogener Schichtdickenvergleich zwischen Spectralis-OCT und RTVue-100 am Volume-Scan und EMM5-Protokoll unter Verwendung des T-Test bei gepaarte Stichproben,

T-Test	Sektor 1	Sektor 2	Sektor 3	Sektor 4	Sektor 5	Sektor 6	Sektor 7	Sektor 8	Sektor 9
Schicht	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte	p-Werte
NFL	0,077	0,000	0,075	0,405	0,000	0,000	0,002	0,000	x
GCL	0,665	0,906	0,936	0,533	0,888	0,673	0,930	0,736	x
IPL	0,372	0,318	0,546	0,227	0,142	0,075	0,151	0,222	x
INL	0,985	0,943	0,388	0,994	0,749	0,696	0,847	0,767	x
OPL	0,022	0,001	0,041	0,038	0,949	0,006	0,004	0,176	0,000
ONL+	0,414	0,599	0,688	0,483	0,890	0,579	0,495	0,424	0,551
ISe	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
OS	0,501	0,678	0,355	0,319	0,980	0,395	0,937	0,827	0,335
RPE	0,865	0,848	0,345	0,540	0,651	0,159	0,702	0,693	0,572
Retina	0,389	0,321	0,481	0,862	0,477	0,422	0,344	0,525	0,535

### 11.2.3 Validierung der Genauigkeit des RP-Algorithmus

#### 11.2.3.1 Validierung im Hinblick auf die Konturposition

**Tabelle A 11:** Nicht vorzeichenbehaftete Differenz in der Konturposition zwischen automatischer Segmentierung von B-Scans von Patienten mit RP und der nachträglichen Korrektur durch den Experten in  $\mu\text{m}$ . RP: Retinitis pigmentosa. Avg: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Kontur	Algorithmus vs. Korrektur	
	Avg. ( $\mu\text{m}$ )	SD ( $\mu\text{m}$ )
Vitreous/NFL	0,0	0,0
NFL/GCL	0,7	5,0
IPL/INL	0,4	3,0
INL/OPL	0,6	3,9
IS/ISe	0,3	0,2
OS/RPE	0,9	4,2
RPE/Choroid	1,0	4,3

### 11.2.4 Validierung der Genauigkeit des STGD-Algorithmus

#### 11.2.4.1 Validierung im Hinblick auf die Konturposition

**Tabelle A 12:** Nicht vorzeichenbehaftete Differenz in der Konturposition zwischen automatischen Segmentierung von B-Scans von Patienten mit STGD und der nachträglichen Korrektur durch den Experten in  $\mu\text{m}$ . STGD: Morbus Stargardt. Avg: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Kontur	Algorithmus vs. Korrektur	
	Avg. ( $\mu\text{m}$ )	SD ( $\mu\text{m}$ )
Vitreous/NFL	0,0	0,0
NFL/GCL	0,5	4,6
IPL/INL	0,8	4,8
IS/ISe	11,0	9,3
OS/RPE	0,1	1,1
RPE/Choroid	0,0	0,8

## 12 Publikationsverzeichnis

### 12.1 Öffentliche Vorträge

Öffentliche Vorträge bezüglich des Arbeitsstands beim jährlichen Forschungsretreat in der Klinik für Augenheilkunde in Gießen.

- **Vortrag 2009:** Entwicklung eines Algorithmus zur automatischen Schichtsegmentierung von Spectralis OCT B-Scans.
- **Vortrag 2010:** Entwicklung eines Algorithmus zur automatischen Schichtsegmentierung von Spectralis OCT B-Scans.
- **Vortrag 2011:** Entwicklung eines Algorithmus zur OCT-Standard unabhängigen, automatisierten Erfassung intraretinaler Schichten.
- **Vortrag 2012:** Entwicklung einer geräteunabhängigen Analysesoftware zur Untersuchung von Netzhautschichten.
- **Vortrag 2013:** Entwicklung eines Schichtsegmentierungsalgorithmus zur automatischen Analyse von individuellen **Netzhautschichten** in optischen Kohärenztomographie-B-Scans.

Vortrag bei der Tagung in Rauischholzhausen

- **Vortrag 26.02.2011:** DiOCTA Device independent OCT Analysis
  - Vortragender war Herr Zahn, die Inhalte stammen zum Teil aus dieser Arbeit.

## 12.2 Poster Sessions

- **EPOS 02.10.2010:** Device Independent automatic segmentation of intraretinal layers



### Device Independent automatic segmentation of intraretinal layers



A. Ehnes<sup>1,2</sup>, K. Stieger<sup>1</sup>, E. Meyer zu Bexten<sup>2</sup>, B. Lorenz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Justus-Liebig-University Gießen, Germany

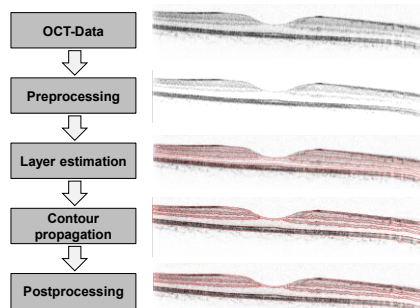
<sup>2</sup>Department of Informatics, University of Applied Sciences Gießen, Germany

#### Purpose

Since the introduction of optical coherence tomography (OCT) in 1996 it has become the most important non-invasive method for examining the retina. To date, mostly 3rd and 4th generation OCT devices from different manufacturers are in clinical use. However, the vast amount of data that is produced by the high definition live images requires the presence of an experienced examiner. The aim of this project is to develop an OCT-Device independent method for the automated segmentation of retinal layers. This application will support the examiner in routine clinical examinations, shorten decision making processes for the ophthalmologist and improve quantitative layer analysis.

#### Methods

An algorithm for automatic segmentation of retinal layers based on an active contour approach combined with iterative Region Growing was developed. The layer segmentation algorithm was implemented in C++. For faster implementation and performance reasons we have linked additional libraries. OpenCV was used for basic matrix operations and wxWidgets was used for parallelization. Every active contour object runs in his own thread. This technique leads to a faster execution on Multi-Core Processors. In addition, preprocessing methods were implemented to reduce noise, inhomogeneous contrast balancing and artifacts such as vascular shadows.

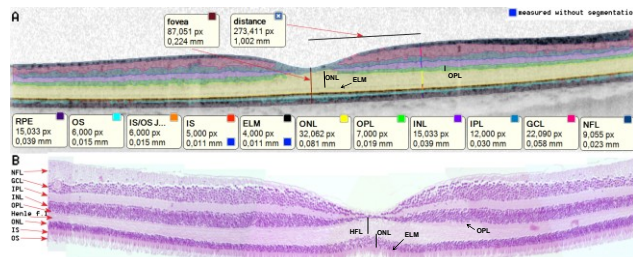


**Figure 1:** Initially, OCT-Data of 3rd and 4th Generation Devices are preprocessed. Thus noise, inhomogeneous contrast balancing and vessel shades become reduced. In the next step, the retinal layers are estimated using FFT filtering and A-Scan analysis. The estimated layers are interrupted polygons that run centrally on the respective layers and serve the propagation process as start input. Once the propagation process is initialized, multiple active contour objects adapt to the recorded retina scene. The active contour objects depend on each other. After the propagation process is finished, the post process algorithm starts to merge the objects to retinal layers. The layer segmentation results can be seen in Figure 2.3. The result of the corresponding operation is shown in the right part of this figure.

The software can use OCT data formats from the Stratus OCT (Zeiss Meditec) and OCT-Spectralis (Heidelberg Engineering). Raw data from healthy volunteers and from patients with *CNGB3* mutations and *RPE65* mutations were used for testing the software and to generate basic values (see Figure 3).

#### Results

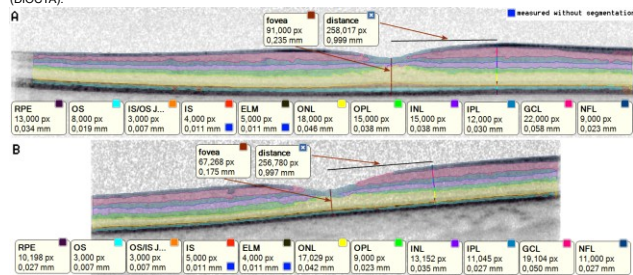
The software is able to segment up to nine layers without user interaction (NFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, IS/OSJ, OS and RPE). Manual optimization of additional layer segmentation is possible (IS, ELM). The layer thicknesses can be measured automatically. Anatomical structures differ between histological slides and OCT images in certain layers (ONL, Henle fiber layer) or appear thicker in the OCT image than on the histological slide (OPL). Comparison of raw OCT Data from healthy volunteers and from patients with *RPE65* mutations (Figure 3 B) and *CNGB3* mutations (Figure 3 A) reveal alterations between layer thickness and derivability of single layers in the diseased retina.



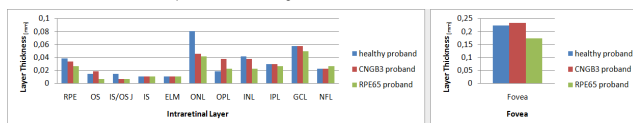
**Figure 2:** Image (A) shows the results of the automatic segmentation of one B-Scan from the retina of the right eye (OD) of a healthy proband. Image (B) shows a histological cross-section from a healthy proband.

Anatomical representation and "OCT-Representation" appear to be different in certain layers: ONL layer on OCT image comprises both, ONL and Henle fiber layer (HFL) in the most central retina. OPL structure on OCT image appears thicker than the actual OPL layer. This may have implications in pathology.

(A) The thicknesses at the center of the fovea and the thicknesses of the different layers were measured at 1 mm from the fovea center. The measured layers and the layer thicknesses are shown in the small boxes below the B-Scans, the assignment is color-coded. The segmentation algorithm is part of the new device independent OCT analysis software (DIOCTA).



**Figure 3:** Results of the automatic segmentation of B-Scans from the retina of the right eye (OD) of two diseased probands are shown. The investigation was performed (A) on a B-Scan of a child with a *CNGB3* mutation affected with achromatopsia, and (B) on the B-Scan of a patient with *RPE65* mutations affected with EOSRD. The retinal layers were measured with the same technique as described in Figure 2.



**Figure 4:** The left diagram shows the results of the automated layer thickness measurement of the 3 B scans from figures 2 and 3 at 1mm from the fovea. The measured thicknesses of the retinal layers are shown as a bar chart. The right diagram shows the results of the automated layer thickness measurement of the 3 B scans from figures 2 and 3 within the fovea. Striking is the difference of the ONL thickness and the fovea thickness of the *RPE65* patient compared with the healthy control.

#### Conclusion

The newly developed software DIOCTA is capable to automatically analyze OCT tomograms for retinal layer segmentation and thickness measurement of single layers. However, anatomical structures and OCT images differ concerning several structures. This may complicate the in vivo analysis of the retina, such as the quantification of remaining photoreceptor cells in diseased retinas using OCT technology and, therefore may require subsequent processing of OCT imaging information (fusion or separation of segmented layers). Further investigations are under way.

The segmentation software is independent of the source of the raw data and will be used in combination with the DIOCTA software developed by our group.

#### References

- [1] B. Lorenz, E. Poliakov, M. Schambeck, C. Friedburg, M. N. Preising, T. M. Redmond: A Comprehensive Clinical and Biochemical Functional Study of a Novel *RPE65* Hypomorphic Mutation. *IOVS* 2008 (49): 5235-5242.
- [2] R. Fedtke, S. Osher: Level Set Methods and Dynamic Implicit Surfaces (Applied Mathematical Sciences) November 2002.
- [3] H.-P. Meinzer, T. M. Deserno, H. Handels, and T. Tolxdorff: Bildverarbeitung für die Medizin 2009: Algorithmen - Systeme - Anwendungen (InformaAktuell), März 2009.
- [4] D. C. Hood, M. A. Lazow, K. G. Locke, V. C. Greenstein, D. G. Birch: The Transition Zone Between Healthy and Diseased Retina in Patients with Retinitis Pigmentosa (RP). *IOVS* 2010 epub Aug 18.

#### Acknowledgments

This work is supported by a grant of the von Behring-Röntgen-Stiftung e.V. Marburg, Germany. The authors thank Y. Chopovska, C. Friedburg and M. Preising for providing some of the raw data.



# • DOG 29.09.2011: DiOCTA – Device Independent OCT Analysis

## DiOCTA – Device Independent OCT Analysis

A. Ehnes<sup>1,2</sup>, M. Pilch<sup>1,2</sup>, S. Zahn<sup>1,2</sup>, E. Strohmayer<sup>1</sup>, Y. Wenner<sup>1</sup>, M. Preising<sup>1</sup>, C. Friedburg<sup>1</sup>, K. Stieger<sup>1</sup>, E. Meyer zu Bexten<sup>2</sup>, B. Lorenz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Justus-Liebig-Universität Gießen

<sup>2</sup>Fachbereich Informatik, Technische Hochschule Mittelhessen Gießen

Potenitielle Interessenkonflikte: 1. nein, 2. nein, 3. nein 4. nein 5. nein

### Einleitung

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ermöglicht die hochauflösende in vivo Darstellung der Netzhaut. Dabei werden sehr große Datenmengen generiert, die zur Beurteilung pathologischer Veränderungen und/oder klinischer Verläufe ausgewertet werden müssen. Darüber hinaus stellen Unterschiede in den Auswerterroutinen zwischen Geräten verschiedener Generationen (Zeit- und Spectraldomain) bzw. derselben Generation (z.B. Spectralis), derzeit ein Hindernis für die geräteunabhängige Auswertung der Daten dar. Um vergleichbare und reproduzierbare Analysen mit verschiedenen Geräten zu ermöglichen und diese mit weiteren Untersuchungsverfahren zu verknüpfen, wurde die Auswertesoftware DiOCTA (Device independent OCT analysis) entwickelt. Sie erlaubt eine automatische Schichtsegmentierung und Strukturanalyse von z.B. Blutgefäßen, Ödemen und Drusen.

### Material und Methoden

#### Schichtsegmentierung und Analyse

- Segmentierung des optischen Nervis basierend auf Aktiven-Kontur Modellen und einem nicht linearen Ellipsen-Fit nach Gauß-Newton (Abb. 2a).
- Schichtsegmentierung durch Graphensuche [1] auf Basis des Single-Source Shortest Path Problem.
- Thickness-Profil und Thickness-Map Analyse der segmentierten intraretinalen Netzhautschichten.
- ETDRS-Grid Analyse.

#### Struktursegmentierung und Analyse

- Verwendung verschiedener Verfahren bei unterschiedlichen Strukturen.
- Retinale Blutgefäßsegmentierung mittels eines statistischen Formmodells [2]. Ausnutzung von A-priori-Wissen über die für ein Bildobjekt typische Form.
- Segmentierung von optisch leeren Räumen mit unregelmäßigen Begrenzungen mittels Clusteranalyseverfahren [3]. Zusammenfassung von Bildobjekten in Teilmengen (Cluster), deren Pixel ähnliche Merkmale aufweisen.

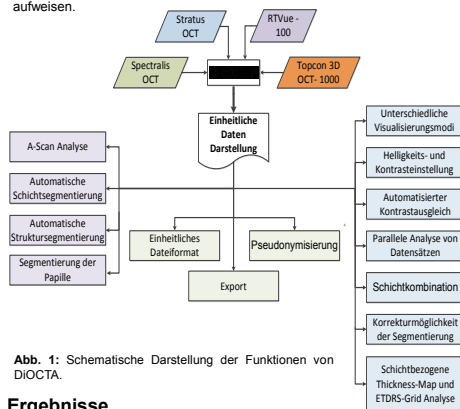


Abb. 1: Schematische Darstellung der Funktionen von DiOCTA.

### Ergebnisse

#### Schichtsegmentierung:

- 11 Schichtsegmentierung bei Spectral-Domain Spectralis OCT unter optimalen Bedingungen (Abb. 2d).
- 8 Schichtsegmentierung bei Time-Domain Stratus OCT unter optimalen Bedingungen.
- 6 Schichtsegmentierung (modifiziert nach Hood [4]) sowohl bei Time-Domain als auch bei Spectral-Domain OCT (Abb. 3c).
- Geräteunabhängige Dickenprofile (Abb. 3d), Thickness-Map (Abb. 3e), und ETDRS-Grid (Abb. 3f) Analyse.

#### Strukturanalyse

- Identifizierung und Analyse unterschiedlicher Strukturen in der normalen sowie pathologischen Retina bei Zeit- und Frequenz-Domain basierten Bildern.
- Segmentierung von retinalen Blutgefäßen (Abb. 4) und unterschiedlich großen optisch leeren Räumen, z.B. Flüssigkeitsansammlungen (Abb. 5).
- Flächen- und Volumenberechnungen werden tabellarisch sowie grafisch dargestellt.

### Schichtsegmentierung und Analyse

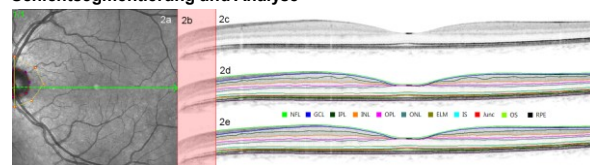


Abb. 2: Verfahren zur automatischen Schichtsegmentierung eines OCT Bildes. a. Fundusbild. b. Algorithmus basierte Entfernung des Nervus opticus. c. Bilddaten ohne Bearbeitung. d. Automatische 11 Schichtsegmentierung. e. Manuelle Nachbearbeitung der IPL-Schicht.

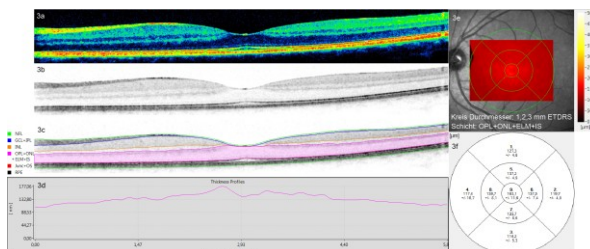


Abb. 3: Möglichkeiten der automatischen Schichtanalyse. a. Bilddaten ohne Bearbeitung in Falschfarbdarstellung. b. Bilddaten ohne Bearbeitung in Grauwertdarstellung. c. Automatische 6 Schichtsegmentierung (modifiziert nach Hood [4]). d. 2D Profil der ONL+ Schicht (OPL+ONL+ELM+IS) für den dargestellten B-Scan. e. ETDRS-Grid Analyse des gesamten C-Scans der ONL+ Schicht. f. Numerische Darstellung der durchschnittlichen ONL+ Schichtdicke.

### Struktursegmentierung und Analyse

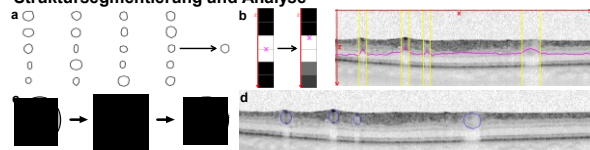


Abb. 4: Automatische Segmentierung retinaler Blutgefäße mittels eines statistischen Formmodells. a. Trainingsphase mit manuell segmentierten Blutgefäßen. Resultat ist eine mittlere Blutgefäßform und natürlich auftretende Variationen. b. Verkleinerung des Suchraums anhand des Grauwertschwerpunkts eines jeden A-Scans. c. Lokale Suche nach modellkonformen Blutgefäßen. d. Visuelles Segmentierungsergebnis von vier retinalen Blutgefäßen.

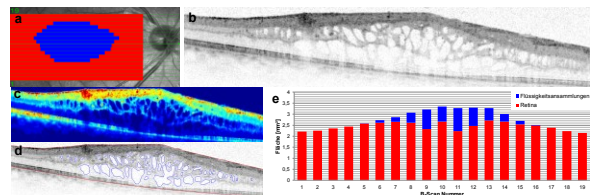


Abb. 5: Automatische Segmentierung von optisch leeren Räumen mittels eines Clusteranalyseverfahrens. Aufgrund der diffusen Formen wäre ein statistisches Formmodell kaum möglich. a. Markierte Bereiche der segmentierten Retina (rot) und optisch leere Räume (blau). b. Bilddaten ohne Bearbeitung. c. Aufteilung der Pixel in Teilmengen (Cluster). d. Visuelles Segmentierungsergebnis. Zur besseren Anpassung an die Kontur wird ein Bereichswachstumsverfahren ausgeführt. e. Relativer Anteil der optisch leeren Räume an der Gesamtfäche der Retina. Das Volumen der optisch leeren Räume beträgt 1,29 mm³ und das der Retina 12,1 mm³ für den C-Scan.

### Diskussion

- Geräteunabhängige Schichtsegmentierung und Strukturanalyse.
- Unter optimalen Bedingungen bis zu 11 Schichten segmentierbar.
- Unterschiedliche lokal begrenzte Strukturen werden automatisch segmentiert.
- Studien zur automatisierten Untersuchung von Pathologien wie Retinitis pigmentosa und M. Stargard
- Derzeit Experten-Evaluation der automatischen Segmentierungsergebnisse

#### Referenzen

- [1] H. Handels, et. Al. Medizinische Bildverarbeitung, Vieweg und Teugner, 2009, pp. 116- 127
- [2] T. F. Coates, C. J. Taylor, D. H. Cooper and J. Graham: Active Shape Models – Their Training and Application. Computer Vision and Image understanding, Vol. 61, No. 1, January 1995, pp. 38-59.
- [3] A. K. Jain and R. C. Dubes: Algorithms for Clustering Data. Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1988.
- [4] D. C. Hood, et. al. Thickness of Receptor and Post-receptor Retinal Layers in Patients with Retinitis Pigmentosa Measured with Frequency-Domain Optical Coherence Tomography. IOVS, Vol. 50, No. 5, May 2009, pp. 2328–2336

#### Danksagung

Diese Arbeit wird durch eine Förderung von der von Behring-Röntgen-Stiftung e.V. Marburg, Deutschland unterstützt.



### **12.3 Publikationen**

- **TVST 2013** (eingereicht): Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intra-retinal Layer Segmentation.

### **13 Ehrenwörtliche Erklärung**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift



## **14 Danksagung**

Das Ende meiner Dissertation möchte ich dazu nutzen, mich bei Menschen, die mich, während meiner Promotion, tatkräftig unterstützt haben, zu bedanken.

Mein herzlicher Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Birgit Lorenz für die Bereitstellung des Themas der Dissertation, für ihre außerordentliche wissenschaftliche Betreuung, Förderung und Forderung während der Durchführung dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank geht an Frau Prof. Dr. Erdmuthe Meyer zu Bexten, Sie war während meiner gesamten Promotion sowohl in fachlichen als auch organisatorischen Fragestellungen eine überaus hilfsbereite und freundliche Ansprechpartnerin.

Danken möchte ich auch Herrn PD. Dr. Dr. Knut Stieger für die intensive Unterstützung bei den praktischen, theoretischen und experimentellen Teilen dieser Doktorarbeit. Sein analytisches Denken, sein fachliches Know-how und sein Forschergeist haben mich während meiner gesamten Promotion inspiriert und motiviert.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. med. Yaroslava Wenner danken für ihren außerordentlichen Einsatz bei der Datenerfassung und ihren fachlichen Rat.

Auch gilt ein ganz besonderer Dank meiner Familie, die mich während meiner Studienzeit in privater Hinsicht, sowohl moralisch als auch finanziell, unterstützt haben und in jeder Phase meines Werdeganges für mich da waren und an mich geglaubt haben.